

ANNÉE 1945.

N° _____

THÈSE

535

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Sylvio VASSY

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

Né le 29 avril 1918 à Istanbul (Turquie)

Présentée et soutenue publiquement le 25 Juin 1945

ETUDE EXPERIMENTALE & CLINIQUE DU DICOUMAROL SES EFFETS SUR LES THROMBOSES

Président : M. L. PORTES, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1945

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat: VASSY.

Prénom: Sylvio.

Date de la soutenance: _____

Número d'ordre: _____

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

VASSY (Sylvio).

Etude expérimentale et clinique du Dicoumarol. Ses effets sur les thromboses. — (Paris, Maurice Lavergne, impr., 1945, in-8° raisin, 112 pages, 15 graphiques, 2 hors-texte).

(Thèse de Médecine (Et.), Paris, 1945, N° _____).

VASSY (Sylvio).

Etude expérimentale et clinique du Dicoumarol. Ses effets sur les thromboses. — (Paris, Maurice Lavergne, impr., 1945, in-8° raisin, 112 pages, 15 graphiques, 2 hors-texte).

(Thèse de Médecine (Et.), Paris, 1945, N° _____).

VASSY (Sylvio).

Etude expérimentale et clinique du Dicoumarol. Ses effets sur les thromboses. — (Paris, Maurice Lavergne, impr., 1945, in-8° raisin, 112 pages, 15 graphiques, 2 hors-texte).

(Thèse de Médecine (Et.), Paris, 1945, N° _____).

VASSY (Sylvio).

Etude expérimentale et clinique du Dicoumarol. Ses effets sur les thromboses. — (Paris, Maurice Lavergne, impr., 1945, in-8° raisin, 112 pages, 15 graphiques, 2 hors-texte).

(Thèse de Médecine (Et.), Paris, 1945, N° _____).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945.

N° _____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Sylvio VASSY

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

Né le 29 avril 1918 à Istanbul (Turquie)

Présentée et soutenue publiquement le 25 Juin 1945

ETUDE EXPERIMENTALE & CLINIQUE DU DICOUMAROL SES EFFETS SUR LES THROMBOSES

Président : M. L. PORTES, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1945

DOYENS HONORAIRES :

MM. H. ROGER, BALTHAZARD, ROUSSY ET TIFFENEAU

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAR, BASSET, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHIRAY, CLAUDE, CLERC, A. COUVELAIRE, CUNÉO, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LENORMANT, MARION, MULON, OMBRÉDANNE, H. ROGER, ROUSSY, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON ET TIFFENEAU

DOYEN BAUDOUIN.
ASSESEUR LÉON BINET.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Chimie médicale	GASTINEL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	{ BROCC. CADENAT. MONDOR. QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.....	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale....	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Cliniques médicales	{ ABRAMI. FIESSINGER. HARVIER. P.-VALLÉRY-RADOT.
Clinique médicale propédeutique	VILLARET.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	{ LANTUÉJOUL. LÉVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÈNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique urologique	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LIAN.
Histologie	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin-).
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON.
Médecine légale	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie expérimentale et comparée	BÉNARD (Henri).
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BENET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	AUBERTIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*),
 GIROUD (*Histologie*), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
 LAROCHE G. (*Médecine générale*), OLIVIER (*Anatomie*), VERNE (*Histologie*).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	{ CORDIER. N...		{ GARCIN. DE GENNES.
Anat. pathologique..	{ DELARUE. M ^{lle} GAUTHIER VILLARS.	Médecine générale..	{ HAGUENAU. LELONG. LENÈGRE.
Bactériologie	BONNET.		{ MARCHAL. MOLLARET.
Chimie médicale ..	N...		{ MOUQUIN. SOULIÉ.
	{ AMELINE. FÈVRE. FUNCK-BRENTANO.	Médecine légale	{ DESOILLE. DIGONNET.
Chirurgie générale..	{ MÉNÉGAUX. PATEL. SICARD. N... N... N...	Obstétrique	{ LACOMME. SUREAU. N...
Histologie	BULLIARD.	Ophtalmologie	RENARD.
Hydrologie	N...	Oto-rhino-laryngol..	HALPHEN.
Hygiène	N...	Parasitologie	LAVIER.
	{ BARIÉTY. BERNARD (Ét.) BOULIN.	Parasitol. coloniale .	N...
Médecine générale..	{ BROUET. CACHERA. COSTE. DELAY.	Pathologie expérim..	LEMAIRE.
		Pharmacologie	{ M ^{lle} J. LÉVY. N...
		Physiologie	{ RICHET. N...
		Physiolog. médicale.	DESGREZ (H.).
		Thérapeutique	TURPIN.
		Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),
LE LORIER (*Obstétrique*), PIÉDELIEVRE (*Médecine légale*),
VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Cliniq. chirurgicale.	{ GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique médicale ..	{ ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHE Guy
Cliniq. obstétricale .	ECALLE.	Clinique urologique.	{ MOREAU. FEY.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.		MM.
Puériculture	N...	Stomatologie	DECHAUME.
Radiologie	LEDoux- LEBARD.		

MM.

Secrétaire de la Faculté. J. MOREL.
Secrétaire-adjoint M. BRISLAUD.

Bibliothécaire en Chef.. A. HARN.
Bibliothécaires M^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AUX MIENS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAITRE
Monsieur le Professeur PORTES

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

A MON MAITRE
Monsieur le Docteur VARANGOT

A MON MAITRE
Monsieur le Professeur MOCQUOT

A MON MAITRE
Monsieur le Professeur LANTUÉJOUL

A Messieurs les Docteurs LÉPAGE, MAYER, MORICARD,
PALMER ET MERGER

A Mesdames COLAS, DELVILLE, GUICHETEAU
LEPRINCE, LEROY, POINT ET RIEUX

*En remerciement pour leur collaboration
technique.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

Monsieur le Professeur DUVAL (in memoriam)
Monsieur le Professeur CARNOT (in memoriam)
Monsieur le Professeur HARVIER
Monsieur le Docteur MARTIN

Externat :

Monsieur le Docteur NICAUD
Monsieur le Docteur REDON
Monsieur le Professeur COTTE (Lyon)
Monsieur le Professeur MOCQUOT
Monsieur le Professeur LANTUÉJOUL
Monsieur le Professeur FEY
Monsieur le Professeur PORTES

INTRODUCTION

Nous nous proposons au cours de ce travail d'étudier les effets du dicoumarol chez l'animal et en clinique.

Lorsque nous avons entrepris cette étude, en Octobre 1943, nous n'avions connaissance que des travaux publiés en Europe essentiellement par des auteurs suédois et allemands.

Les résultats obtenus, notamment par Von Kaulla, un de ceux qui ont le plus étudié cette question, étaient assez confus et contradictoires.

Ce n'est que vers la fin de notre étude que nous avons consulté les nombreuses publications anglo-saxonnes qui ont paru sur ce sujet pendant la guerre. Nous avons pu constater que les conclusions auxquelles nous étions arrivés dans l'ignorance de ces travaux se rapprochaient beaucoup de celles de certains de ces auteurs.

Ce travail a été fait pendant une période assez troublée, où l'expérimentation était rendue difficile tant par la pénurie et la qualité des animaux que par des vicissitudes de tout ordre, matérielles et morales.

Nous avons voulu, avant de faire part de nos résultats, réunir une documentation expérimentale et clinique suffisante.

Notre étude a été commencée à la Clinique Baudelocque et s'est poursuivie à la Maternité de Port-Royal. Elle comporte une série d'expériences réalisées aux laboratoires de ces deux hôpitaux sur plus de deux cents lapins et les observations cliniques d'une cinquantaine de malades atteintes ou non de phlébite.

Nous voulons témoigner notre respectueuse gratitude et notre entier dévouement à M. le Professeur PORTES, qui nous a accueillis dans son service et à M. le Docteur VARAN-

got, qui nous a ouvert son laboratoire, nous a inspiré ce sujet et nous a guidé dans notre étude avec sa haute compétence et sa courtoise bienveillance.

Au cours de ce modeste travail, nous avons essayé :

— d'empêcher l'apparition de thromboses expérimentales chez l'animal par l'absorption préventive de dicoumarine ;

— d'étudier l'action de ce produit sur les différents facteurs de la coagulation sanguine chez l'animal et en clinique ;

— d'en observer les effets thérapeutiques sur les malades atteintes de phlébite.

LA PHLÉBITE

ANATOMIE ET PATHOGÉNIE

La phlébite est une affection assez fréquente qui survient dans les suites de couches ou après une opération et qui est caractérisée par l'oblitération totale ou partielle, par un caillot, d'une ou plusieurs veines.

Nous savons que la veine est formée de trois tuniques :

— une tunique interne, l'endoveine, formée d'une assise endothéliale et de tissu conjonctif, en général mince, mais pouvant être rendue plus épaisse par la présence de fibres musculaires lisses ;

— une tunique moyenne, la média, comportant du tissu fibreux conjonctif et élastique et un réseau musculaire riche en fibres lisses, anastomosées entre elles.

— une tunique externe, l'adventice, formée de fibres musculaires, conjonctives et élastiques.

L'innervation est assurée par des filets sympathiques issus des plexus (plexus lombo-aortique pour les veines des membres inférieurs) et l'irrigation se fait par de petits vaisseaux, les vasa-vasorum, cheminant dans les différentes parois de la veine qui joueront un grand rôle dans l'organisation du thrombus.

*
**

L'apparition du thrombus est précédée par la tuméfaction puis par la desquamation de l'endothélium de l'intima. C'est en ce point que se forme le caillot comprenant

à ce stade des éléments figurés du sang et quelques cellules endothéliales altérées.

Ce caillot primitif s'organise. Des fibres conjonctives et des capillaires venus de l'endothélium le pénètrent, en même temps que la média se vascularise et prolifère.

Le thrombus organisé se présente comme un amas cellulaire où voisinent des leucocytes et des cellules endothéliales traversés de fibres conjonctives et de petits vaisseaux. Selon Widal, on y trouverait également de petits foyers microbiens.

Au bout de plusieurs semaines, le centre du caillot se ramollit et se caséifie, tandis que la périphérie subit une transformation fibreuse. Diverses éventualités peuvent alors survenir : la veine peut s'obturer par transformation fibreuse de tout le thrombus et s'atrophier ; ou bien il peut s'établir une communication entre le caillot et les vasa-vasorum de la média ou bien encore le caillot s'émiette et se résorbe, permettant ainsi le rétablissement partiel du courant sanguin à ce niveau, soit directement, soit par l'intermédiaire des vaisseaux néo-formés.

Au point de vue macroscopique, la thrombose peut revêtir des modalités différentes. Elle peut être isolée, d'étendue faible, 2 ou 3 centimètres, ou encore multiple et envahir d'une façon massive plusieurs veines. Suivant l'obturation plus ou moins complète de la lumière, on distingue plusieurs variétés de thrombus ; thrombus latéral, thrombus obturant partiel et thrombus obturant total.

*
**

L'étiologie des phlébites a donné lieu à de nombreuses discussions. On a voulu faire jouer un rôle dans la genèse des thromboses à l'âge, la parité, l'hérédité, la débilité, aux traumatismes chirurgicaux ou locaux. Ce sont là des facteurs accessoires et nous ne devons retenir comme causes vraiment déterminantes que l'infection et les modifications de la crase sanguine.

De là sont nées les deux grandes théories qui opposè-

rent Cruveilhier et Virchow, la théorie infectieuse et la théorie humorale des thromboses.

En réalité, comme nous le verrons plus loin, la plupart des phlébites relèvent d'un double mécanisme et, s'il y a des thromboses infectieuses ou humorales pures, on peut admettre que la grande majorité d'entre elles sont mixtes.

Théorie infectieuse

La nature infectieuse de la phlébite fut soupçonnée par Dance et Davis et reconnue par Hervieux, Hutinel et Siredey. Cruveilhier déclare que la formation du caillot est secondaire à l'inflammation de la veine. Widal et Vaquez partagent cet avis et admettent que l'inflammation de l'endothélium est consécutive à l'action locale d'un germe pathogène : streptocoque, colibacille et même gonocoque. Rosanow décrit un streptocoque à affinité veineuse. Le développement de la phlébite se ferait par deux mécanismes :

— soit par propagation de proche en proche d'une infection veineuse déjà existante ;

— soit par migration des germes et localisation de ces germes en un point quelconque de l'organisme, ce point d'élection étant le plus souvent celui où la stase sanguine est la plus forte, c'est-à-dire les membres inférieurs.

D'autres auteurs, en particulier Jakowski, pensent que le germe pathogène n'agit pas directement mais par l'intermédiaire de sa toxine, qui lèse la paroi veineuse et détermine à ce point la coagulation.

A l'appui de la théorie infectieuse de la phlébite, on invoque les arguments suivants :

— la présence de germes dans le caillot et le segment de veine adjacent ;

— la fréquence de la phlébite chez les sujets présentant une infection ;

— la coexistence de cette maladie avec un érysipèle ou une scarlatine (Widal) ;

— le caractère épidémiologique des phlébites qui se verraient, comme la grippe, avec plus de fréquence en certaines saisons.

Tout récemment, Gyorffy émit l'hypothèse que les bactéries circulant dans le sang ayant évité la destruction par les anti-corps, sont fixées en une masse albuminoïde coagulée et homogène formée par de la fibrine. Ce dépôt s'arrête en un point faible de la circulation (stase sanguine ou spasme vasculaire). Gyorffy fait une expérience très intéressante : il détermine sur une jugulaire de lapin une stase artificielle en faisant une légère ligature au fil de soie. Il injecte alors des staphylocoques. A l'autopsie, il découvre en amont du rétrécissement une masse gélatineuse mince, adhérente à l'endoveine, dans laquelle se trouvent des microcoques.

Théorie humorale

Elle fut défendue en 1856 par Virchow qui, le premier, émit l'hypothèse de l'origine sanguine de la thrombose. Le phénomène déterminant serait soit un ralentissement du courant sanguin, soit une modification des composants du sang qui provoqueraient une coagulation intravasale. Le sang aurait donc une tendance à la coagulation si les conditions indiquées plus haut se trouvaient réalisées et, en dehors de toute infection, certains sujets seraient prédestinés ainsi à la thrombose.

Cette théorie a eu le mérite d'attirer l'attention sur les phénomènes et les facteurs qui précèdent ou accompagnent la coagulation. Depuis, leur étude a permis de voir sous un jour nouveau la théorie humorale de la thrombose.

Plusieurs auteurs se sont ralliés à cette manière de voir. Apitz et Storz considèrent la thrombose comme une « coagulation modifiée ». Silberberg, s'il admet l'existence de thromboses de coagulation (ou de fibrine) décrit également des thromboses d'agglutination où le caillot est composé de thrombocytes, de globules rouges et de globules

blancs. Il remarque que beaucoup de thromboses relèvent à la fois de ces deux mécanismes.

Beaucoup d'auteurs admettent que la thrombose est mixte : infection et troubles de la crase. Sans admettre la prédestination d'un sujet à la phlébite en dehors de toute infection, on peut envisager que les modifications de la crase sanguine sont prédisposantes. L'infection générale ou locale augmenterait cette prédisposition et même contribuerait à la créer déterminant ainsi l'apparition d'une thrombose. Certes, on peut voir la phlébite survenir chez des sujets exempts de toute infection et nous apporterons dans ce travail une observation démonstrative à cet égard, mais cela demeure une exception et dans la grande majorité des cas, les deux phénomènes coexistent.

Quoiqu'il en soit, on peut considérer qu'en retardant la coagulation sanguine et, comme diraient les partisans de la théorie humorale, en contrecarrant la tendance du sang à la coagulation à l'aide d'une substance anti-coagulante, on peut exercer une action thérapeutique sur la thrombose.

LES FACTEURS DE LA COAGULATION

MOYENS D'APPRÉCIATION

Nous savons que la coagulation se fait suivant le schéma invariable suivant :

1. — Prothrombine + calcium + thromboplastine = Thrombine.
2. — Thrombine + fibrinogène = fibrine.

Le ferment actif est la thrombine qui se forme extemporanément quand le sang doit coaguler. L'excès de ce ferment est dans l'organisme neutralisé par deux anti-ferments : l'anti-thrombine et l'héparine.

1° *La prothrombine*

C'est une protéine de nature chimique indéterminée contenant du soufre et des hydrates de carbone.

Thermolabile, elle est complètement détruite par la chaleur à 75°.

Elle est formée par le foie et se trouve notablement diminuée dans certaines maladies de cet organe : hépatites aiguës toxiques ou infectieuses, ainsi qu'à la suite de l'ablation de la vésicule biliaire. Chez l'animal, l'ablation du foie amène une chute rapide du taux de prothrombine.

Il est certain que la vitamine K entre dans la synthèse de la prothrombine, mais nous en ignorons encore le processus.

2° *La thromboplastine*

C'est également une substance protidique du groupe des globulines, soluble dans les lipides, insoluble dans l'acétone.

Elle est sécrétée par les globules blancs et les plaquettes. Tous les tissus en contiennent, notamment le cerveau et le poumon.

C'est elle qui est responsable du temps de coagulation *in vitro*, temps nécessaire pour qu'ait lieu la mise en liberté par les éléments figurés du sang, d'une quantité suffisante de thromboplastine. Cette production de thromboplastine demande 8 minutes chez le sujet normal et se trouve considérablement augmentée chez l'hémophile.

3° Le calcium

Sa présence est nécessaire pour qu'ait lieu l'interaction de la thromboplastine et de la prothrombine. Il suffit de décalcifier le sérum *in vitro* pour qu'il devienne incoagulable. *In vivo*, la quantité de calcium du sang représente une ration de luxe du point de vue coagulation et il faudrait une hypocalcémie incompatible avec la vie pour amener un retard appréciable de la coagulation. Cela rend illusoirs certaines thérapeutiques sur lesquelles nous reviendrons dans le courant de cet exposé.

4° Le fibrinogène

C'est une substance protidique qui coagule à 56°.

Il se trouve dans le plasma, la lymphe ainsi que dans certains exsudats. Son origine est vraisemblablement hépatique, car il se trouve également diminué dans les hépatites.

Il est augmenté dans les jours qui suivent une opération et dans les pyrexies. Cependant le taux de fibrinogène peut tomber assez bas sans qu'il y ait de troubles de la coagulation.

En présence de la thrombine, le fibrinogène se transforme en fibrine sous forme de minces filaments, disposés en résille, qui retiennent dans leurs mailles les globules rouges.

Cette brève étude des facteurs de la coagulation montre que la prothrombine est le facteur dont les variations entraînent le plus facilement des troubles de la crase sanguine et dont le taux peut difficilement baisser sans entraîner un retard concomitant de la coagulation. On peut dès maintenant prévoir que la thérapeutique s'efforcera d'agir sur cet élément de la coagulation.

LES ANTI-COAGULANTS PHYSIOLOGIQUES

1° *L'antithrombine*

Sa nature chimique est discutée. Grüning pense qu'il s'agit d'un lipide associé à une protéine ; Quick croit plutôt que c'est un corps uniquement protidique, qu'il appelle albumine X.

La thrombine ayant une affinité plus grande pour le fibrinogène que pour l'anti-thrombine, la coagulation se ferait même en présence de grandes quantités d'anti-thrombine (Quick). L'antithrombine ne neutraliserait donc que l'excès de thrombine une fois la coagulation terminée.

2° *L'héparine*

C'est un mélange de composés ayant la structure d'acide mucoïtine polysulfurique, soluble dans l'eau.

Le foie en contient de grandes quantités ; elle serait d'autre part également sécrétée par les leucocytes granuleux.

Elle neutralise la thrombine et empêche ainsi la coagulation. Mais, pour que cette action ait lieu, il faut qu'elle s'unisse à une fraction de la sérum albumine que certains auteurs identifient à l'antithrombine (Quick, Seegers).

Elle aurait une action inhibitrice sur l'agglutination des plaquettes et serait responsable de l'incoagulabilité du sang dans le choc peptonique et anaphylactique (Jaquet et Waters).

3° *L'antithromboplastine* (Tocantins)

Il s'agit d'une substance encore mal connue, se trouvant dans le plasma qui détruit ou rend inactive la thromboplastine. Cet auteur émet l'hypothèse que cette substance serait responsable du retard de coagulation observé dans l'hémophilie.

*
**

Nous n'avons actuellement aucun moyen de détecter un trouble de la crase sanguine à la phase de pré-thrombose. Il est probable, si la théorie de Virchow est exacte, qu'il y a une perturbation du rapport physiologique entre coagulants et anti-coagulants.

S'agit-il d'une augmentation des substances qui entrent en jeu pour amener la coagulation ? Nous savons que des augmentations notables de fibrinogène surviennent au cours des pyrexies, qu'il existe une hyperprothrombinémie physiologique dans la grossesse sans qu'il y ait thrombose.

Faut-il en rendre responsable une libération massive de thromboplastine ? C'est ce qu'admettent certains auteurs. Sous l'influence du choc opératoire, seraient mises en liberté dans la circulation sanguine certaines substances albuminoïdes, chimiquement voisines de la thromboplastine.

D'autres auteurs admettent l'hypothèse d'un trouble du métabolisme des substances anti-coagulantes sans qu'il leur soit possible de le démontrer dans l'état actuel de nos connaissances.

MÉTHODES D'INVESTIGATION

Nous pouvons, à l'heure actuelle, détecter un trouble de la coagulation du sang par deux méthodes :

- temps de coagulation simple ;
- dosage de prothrombine.

Temps de coagulation

C'est un moyen de contrôle facile qui est depuis longtemps employé en clinique. On peut faire cette mesure soit en mettant une goutte de sang sur un lame, soit en prélevant une quantité de sang plus grande, par ponction veineuse, dans un tube à essai. Le sang prélevé coagule en 6 à 8 minutes chez le sujet normal. Ce temps correspond à la mise en liberté par les plaquettes d'une quantité suffisante de thromboplastine ; chez l'hémophile, ce temps se trouve considérablement allongé : si on laisse un sang hémophile citraté pendant 24 heures et qu'on le recalcifie, il coagule comme un sang normal, la libération de thromboplastine par les plaquettes ayant eu le temps de se faire. Si le temps de coagulation est avant tout un temps de thromboplastine, il n'en suit pas moins les variations des autres facteurs de la coagulation. Un déficit de prothrombine agit également sur l'allongement du temps de coagulation, mais, comme nous le montrerons plus loin, cet allongement n'est pas proportionnel à la teneur du sang en prothrombine, et ne prend de signification que pour des taux de prothrombine assez bas. Le temps de coagulation représente un moyen facile et simple d'investigation et jouit à ce titre d'une grande faveur auprès des cliniciens, il n'en demeure pas moins vrai que c'est là une mesure grossière et sujette à des erreurs. Il est en effet difficile de déterminer avec exactitude le moment où la coagulation se produit ; celle-ci dépend d'autre part de la quantité de sang prélevé de la forme et de la nature du récipient. Nous avons fait faire des mesures de temps de coagulation par plusieurs personnes sur les mêmes malades : les résultats obtenus étaient loin d'être concordants.

DOSAGE DE PROTHROMBINE

Le dosage direct de prothrombine est impossible dans l'état actuel de nos connaissances. On a recours à des procédés indirects différents suivant les auteurs et que l'on peut ramener à trois types :

— Dosage après adjonction de thromboplastine.

— Dosage après addition d'héparine puis de thromboplastine.

— Dosage photométrique.

1° *Dosage de prothrombine avec thromboplastine.*

En mettant dans un sang un excès de calcium et de thromboplastine, la coagulation ne dépend que d'un seul facteur : la prothrombine.

On obtient ainsi un temps de coagulation modifié ou temps de prothrombine. Des courbes d'étalonnage permettent de déduire le taux de prothrombine.

Ces mesures peuvent être faites sur :

A) Le plasma seul :

— Méthode de Quick, sur laquelle nous reviendrons tout à l'heure.

— Méthode de Warner, Brinkous et Smith en deux temps : précipitation des globulines et dosage de la prothrombine dans le précipité.

B) Le sang total :

— Méthode de Smith Ziffren, Owen et Hoffmann.

— Microméthode de Kato et Fischer.

— Microméthode de Soulier.

2° *Dosage de prothrombine par héparine puis thromboplastine* (Schonnheyder, Dam et Glavind).

On recueille une quantité déterminée de sang sur une quantité donnée d'héparine à pouvoir anti-coagulant défini. On ajoute alors des concentrations différentes de thromboplastine jusqu'à obtention d'une coagulation en trois minutes.

Le rapport entre la concentration de thromboplastine nécessaire à la coagulation d'un plasma normal et celle du plasma à étudier donne le taux de prothrombine.

3° *Dosage photométrique : méthode de Meunier.*

Elle déduit le taux de prothrombine de l'étude photométrique du plasma. On recueille le sang par ponction veineuse sur du citrate de soude à 4 %, à raison de 9 par-

ties de sang pour 1 partie de citrate. On centrifuge, on prélève le plasma et on en verse un demi-centimètre cube dans la cuve de l'électrophotomètre, avec 2 cc. d'une solution de chlorure de calcium à M/40.

On lit alors sur un tambour gradué toutes les $1/2$ minutes les déplacements nécessaires pour ramener à zéro le spot lumineux. Les chiffres obtenus correspondent à l'opacification due à la formation des filaments de fibrine (Fig. 1).

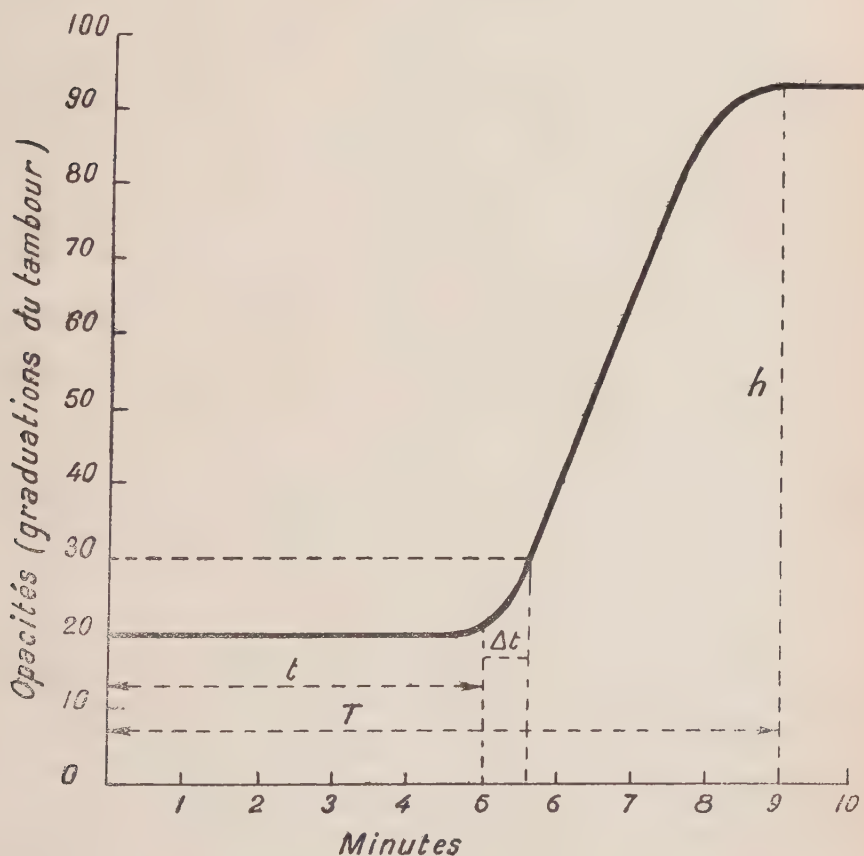


FIG. 1
Méthode de Meunier
Courbe électrophotométrique

Sur un graphique, on porte en abscisses les chiffres lus sur le tambour et en ordonnées le temps en minutes. On obtient une courbe où, après un temps de latence t , la coagulation démarre et s'arrête après un temps t' . « h », la hauteur de la courbe mesure la quantité de fibrine. On appelle Δt le temps nécessaire pour que l'opacité croisse d'une quantité déterminée (10 divisions du tambour). Le

quotient $R = \frac{\Delta t}{t}$ représente la teneur en prothrombine.

On a adressé à cette méthode de nombreuses critiques et en particulier de révéler des hypoprothrombinémies, là où il n'y en a pas. Une étude objective de cette méthode a été faite dans les thèses de Mlle Gavrilenko et de J.-P. Soulier.

Quant à nous, nous avons employé la méthode de Meunier au début de notre étude en même temps que d'autres méthodes. Tout en admettant le bien-fondé de ces critiques

quant à la signification du rapport $\frac{\Delta t}{t}$, nous croyons cependant que l'allure générale de la courbe peut donner des indications utiles.

*
**

Nous décrirons maintenant en détail les deux méthodes que nous avons employées pour le dosage de la prothrombine.

1° Méthode de Quick :

On recueille le sang par ponction veineuse sur une solution de citrate ou d'oxalate ; on centrifuge le sang ainsi décalcifié et on en recueille le plasma.

Dans une étuve à 37°, on porte une série de tubes à hémolyse. On verse dans un tube 0,1 cc. de plasma, 0,1 cc. de thromboplastine et 0,1 cc. de chlorure de calcium à M/40. On agite, on laisse à l'étuve et, toutes les secondes, on incline le tube jusqu'à immobilisation brusque du liquide. Le temps nécessaire à l'obtention de cette coagula-

tion plasmatique est le temps de prothrombine ou temps de Quick. On refait une ou deux mesures de façon à éliminer toute cause d'erreur et l'on prend une moyenne des chiffres obtenus.

Pour que la méthode ait toute sa valeur, il est nécessaire de disposer d'une thromboplastine très active. Pour cela, on se sert d'un organe riche en thromboplastine : le cerveau. Dans notre étude, nous avons pris d'abord du cerveau humain, puis de la cervelle de lapin.

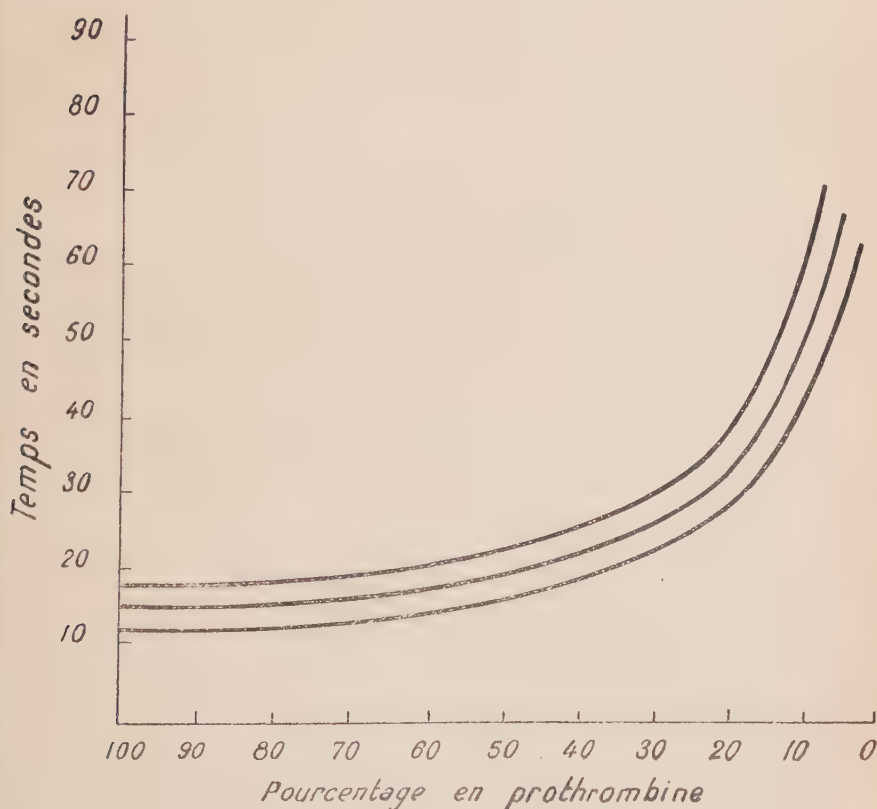


FIG. 2

Méthode de Quick
Étalonnage de thromboplastine

Cet organe, débarrassé des méninges et des vaisseaux, est deshydraté par l'acétone pur jusqu'à obtention d'une pâte. On complète la deshydratation en triturant la pâte dans l'acétone anhydre. On obtient ainsi, après avoir séché, une poudre très fine que l'on conserve à la glacière et qu'il faut contrôler de temps à autre.

On vérifie l'activité de la thromboplastine sur des sujets normaux ayant un taux de prothrombine à 100 % : la coagulation doit se faire entre 10 et 12 secondes.

Pour obtenir le taux de prothrombine chez le sujet à étudier, nous avons rapporté le temps obtenu à celui de 3 sujets normaux ; des courbes d'étalonnage nous donnèrent le taux de prothrombine (Fig. 2).

Nous avons employé cette méthode en clinique, dans toutes les observations que nous rapportons ici. Chez l'animal traité, les quelques essais que nous avons tentés, tuèrent ce dernier à qui nous avons été obligé de faire, pour avoir une assez grande quantité de sang, des ponctions cardiaques, déterminant 4 fois sur 5 une hémopéricarde. Aussi avons-nous été amenés à rechercher une méthode de dosage qui mette en jeu de plus petites quantités de sang.

Microméthode de Soulier.

Cette méthode permet de faire un dosage sur une goutte de sang. Voici la technique de l'auteur appliquée par nous à l'animal.

Sur une lame dégraissée et rigoureusement propre, on dépose deux gouttelettes de thromboplastine de 1 à 2 millimètres de diamètre, à l'aide d'une pipette Pasteur.

On pique la veine marginale de l'oreille du lapin, et, lorsque la goutte de sang atteint un volume double de celle de thromboplastine, on met en contact les deux gouttes.

Ce contact marque le début de la mesure ; un aide déclenche le chronomètre. Immédiatement, avec un agitateur, on mélange les deux liquides en étalant légèrement la goutte sur 8 ou 10 millimètres. On retourne la lame et on imprime à la goutte un mouvement régulier de va-et-vient. Le centre plus opaque de la goutte se déplace. A un mo-

ment donné, il se ralentit et s'arrête, on stoppe le chronomètre. On fait deux fois la mesure chez l'animal à examiner et deux fois chez l'animal témoin.

Le rapport des temps de prothrombine ainsi obtenu

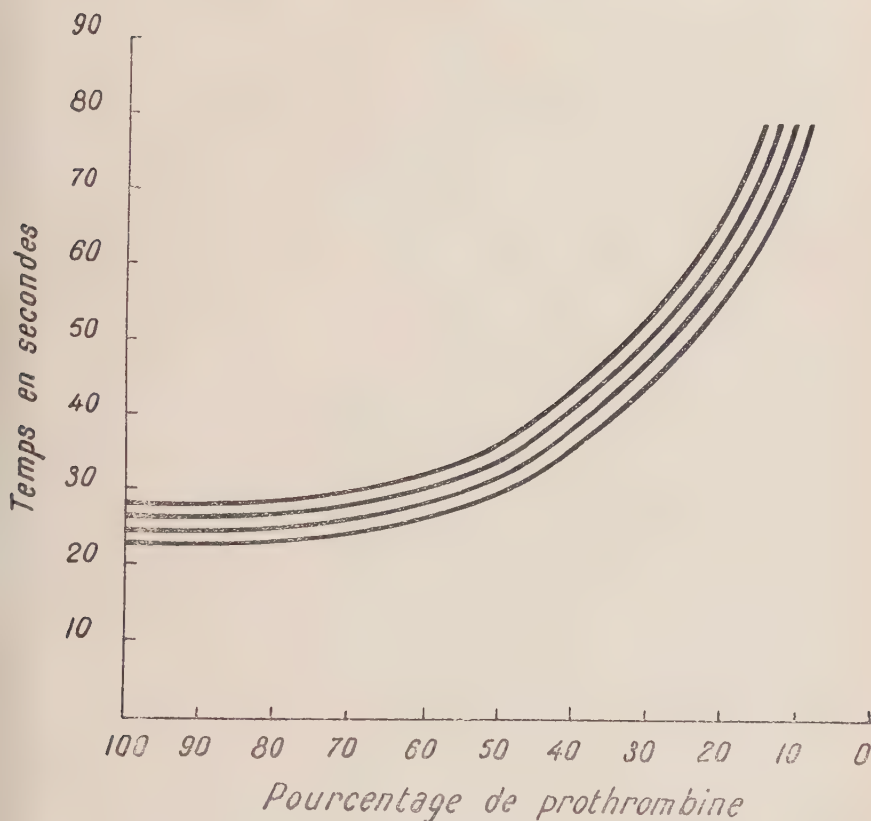


FIG. 3
Microméthode de Soulier
Étalonnage de tromboplastine

donne, à l'aide d'une courbe d'étalonnage, le taux de prothrombine (Fig. 3).

Cette méthode est intéressante parce qu'elle se fait sur le sang total et sur de petites quantités. En soi-même, elle

n'offre aucune difficulté et doit rendre de grands services chez le nourrisson en clinique.

Chez le lapin, les piqûres répétées de la veine rendirent difficiles et limitèrent le nombre des mesures ultérieures et certains animaux traités présentèrent des hémorragies nécessitant la ligature de la veine.

SUBSTANCES EMPLOYÉES POUR OBTENIR UN ALLONGEMENT ARTIFICIEL DE LA COAGULATION

Quelque soit l'opinion que l'on ait sur la pathogénie des phlébites, il est un fait que tout le monde doit admettre, c'est qu'il ne peut pas y avoir de thrombose lorsque le sang est incoagulable.

On a essayé de parvenir à ce résultat de plusieurs façons.

Citrate de soude.

On sait qu'*in vitro* ce produit empêche la coagulation par décalcification du sérum. On a pensé appliquer ces propriétés en clinique en faisant des injections intra-veineuses de citrate. Mais c'est là une thérapeutique qui s'est révélée décevante. Le sang contient, du point de vue de la coagulation, une ration de luxe en calcium, et ce dernier peut baisser à des taux extrêmement bas, comme dans les tétanies les plus graves, sans entraîner un retard de la coagulation.

Aux doses thérapeutiques, il s'avère donc impossible de se servir du citrate de soude pour obtenir un abaissement de la calcémie suffisant à amener un trouble de la coagulation.

*
* *

Dès lors, on a essayé d'agir sur un autre facteur de la crase sanguine.

Nous avons montré plus haut, en étudiant les composants de la coagulation, que le ferment le plus sensible, celui dont les variations en plus ou en moins déterminaient constamment un retard ou une accélération de la coagulation, était la prothrombine.

Nous verrons maintenant quelles sont les substances qui influencent le taux de prothrombine.

1°) L'héparine.

Nous avons déjà parlé de cet anti-coagulant en étudiant la coagulation sanguine.

Elle fut isolée dans le foie du chien en 1924 par Howell.

Sa structure chimique est celle d'un acide mucoïtine sulfurique ayant une teneur élevée en soufre (jusqu'à 13%). Son activité biologique est différente suivant son origine : l'héparine du chien a 240 unités au milligramme, alors que celle du mouton n'en compte que 33.

L'héparine est inactive *per os* ou en injections sous-cutanées et intra-musculaires. Elle n'a d'effets que par voie intra-veineuse. L'action est très rapide et atteint son maximum 5 minutes après l'injection (von Kaulla).

On a employé l'héparine à titre prophylactique. Les résultats obtenus sont assez discordants ; Lenggenghagger a traité 3.800 malades à titre préventif et n'a jamais eu de morts par embolie. Nilsen, par contre, a eu des phlébites et des embolies malgré le traitement.

Les doses habituellement injectées sont de 20.000 unités toutes les 6 heures. En fait, ces injections ne sont pas assez fréquentes, l'héparine est un produit vite éliminé et son action ne dure pas longtemps. Aussi, plusieurs auteurs (Murray et Best, Schneider et Kinkelhayn) proposent-ils l'emploi d'une solution d'héparine en goutte à goutte intra-veineux.

L'héparine a déjà été employée avec succès dans les thromboses constituées.

Hellsten rapporte 89 cas de thrombose au début ou constituées confirmées par la veinographie qu'il a traités par des doses fortes d'héparine (2 gr. 7 à 11 gr. 6). L'évolution de la phlébite fut écourtée, la régression de tous les symptômes, nette.

Bauer confirme ces résultats. Dans 38 cas de phlébite limitée à la jambe, l'évolution fut des meilleures ; pas de complications, séjour au lit réduit à une semaine. Dans 13 autres cas, la thrombose était plus avancée et l'œdème s'étendant à la cuisse, une dose totale de 1 gr. 50 en moyenne fut injectée à chaque malade avec des succès analogues.

Tous les auteurs s'accordent pour déclarer que la guérison dépend de la précocité du traitement. Le seul danger de l'héparine, danger que l'on retrouve comme nous le verrons plus loin, avec toutes les substances qui retardent la coagulation, est constitué par les hémorragies.

Il n'y a pas d'antidotes vraiment efficaces et seules des transfusions de sang arrivent à les maîtriser.

L'héparine a donc fait ses preuves dans le traitement des thromboses. On peut pourtant faire deux reproches à cette substance: son prix de revient très élevé et la nécessité de faire des injections intra-veineuses pluri-quotidiennes.

2°) *Les terres rares.*

On a surtout employé le néodym sous forme d'acétate en solution à 10 %.

L'acétate de néodym abaisse le taux de prothrombine et précipiterait le fibrinogène (Vinke), mais n'a que peu d'action sur le temps de coagulation.

Le produit est employé en injections intra-veineuses. Son effet commence une demi-heure à 2 heures après l'injection et, selon la dose employée, peut durer jusqu'à 24 heures.

Les doses habituelles sont de 100 à 300 milligrammes par jour en moyenne. Schneider et Kickelhayn avec 500 milligrammes par jour, ont eu des hémorragies gingivales et urinaires, qui semblent pouvoir être jugulées par des transfusions sanguines et même par la vitamine K.

On a surtout étudié l'acétate de néodym du point de vue expérimental et les résultats cliniques sont encore trop peu nombreux pour qu'on puisse juger de l'efficacité et de l'inocuité du produit.

3° *Les salicylates.*

Ils sont susceptibles d'amener une chute de prothrombine, mais n'ont pas encore été employés à cet effet en thérapeutique.

Link, chez le rat, note que l'administration orale ou

intra-veineuse de salicylate détermine une hypoprothrombinémie. Rappoport, Wing et Guest ont montré que cette action existe non seulement chez les animaux, mais aussi chez les enfants à la suite d'ingestion ou d'injection de salicylate ou d'acide acétyl-salicylique.

Cet effet serait empêché par l'administration de la vitamine K (Meyer et Howard).

LE DICOUMAROL

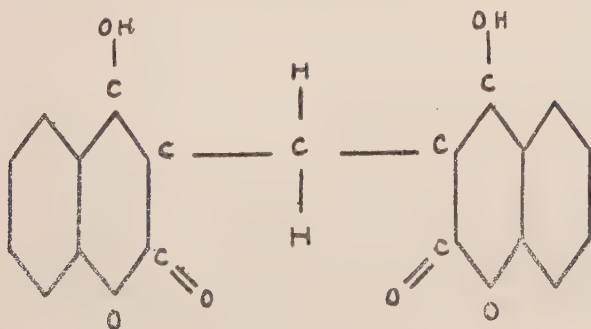
HISTORIQUE

L'histoire de la découverte de cette substance est due à la collaboration de botanistes, vétérinaires, chimistes et cliniciens.

Au Canada et aux Etats-Unis, apparaissent souvent chez les bovidés des hémorragies. Cette maladie hémorragique fut décrite en 1924 par Schofield, qui en attribue la cause à l'absorption de trèfle pourri (sweet clover disease).

Roderick et Quick montrent que le retard de la coagulation est produit par une diminution de la prothrombine dans le sang. Link et ses collaborateurs étudièrent la question et découvrirent en 1941 que les hémorragies du bétail étaient dues à un champignon qui, en se développant sur le mélilot, transforme la coumarine contenue dans ce dernier en 3, 3', méthylène-bis-4 hydroxycoumarine. Fait curieux, la coumarine elle-même était déjà connue depuis 1903, date à laquelle elle fut synthétisée par le chimiste allemand Anschütz. La coumarine n'a aucune action hémorragique à l'encontre du composé découvert et synthétisé par Link.

Chimie. — Le 3,3' méthylène-bis-4 hydroxycoumarine, appelé encore dicoumarol ou dicoumarine, a pour formule brute $C_{19}H_{12}O_6$. Sa formule développée est :



C'est une substance solide, cristallisée, incolore, ayant un point de liquéfaction à 288° - 289° .

Peu soluble dans l'eau et les acides, elle est soluble en milieu fortement alcalin (Ph 8), ce qui rend son emploi intra-veineux difficile. C'est le plus actif de tous les dérivés de la coumarine.

DICOUMAROL ET TEMPS DE PROTHROMBINE

L'absorption ou l'injection intra-veineuse de dicoumarol est suivie d'une chute du taux de prothrombine. On ne connaît pas encore le mécanisme de cette action. La prolongation du temps de prothrombine peut être due soit à la destruction de la prothrombine, soit à la suppression de son action, soit encore à l'inhibition de sa formation.

On sait toutefois que cette action du dicoumarol n'est pas directe. *In vitro*, le sang coagule en présence de cette substance ; aussi, est-il peu probable qu'il s'agisse d'une destruction de la prothrombine.

Quick admet que la prothrombine est formée de deux composants A et B. Le composant A est instable et se détruit de lui-même dans le plasma stocké. Le composé B est stable et se trouve diminué dans les carences en vitamine K et dans l'empoisonnement par le dicoumarol. Ce dernier agirait en empêchant la synthèse de la prothrombine à partir de la vitamine K.

Witts souligne la similitude de structure entre la vitamine K et le dicoumarol, et pense aussi que celui-ci, possédant une affinité plus grande, s'oppose à l'utilisation de la vitamine K par le foie.

Ceci expliquerait l'efficacité douteuse de la vitamine K comme antidote dans les hémorragies dues au dicoumarol.

Mac Ginty a injecté une solution purifiée de prothrombine de bœuf à un chien ayant reçu une dose importante de dicoumarol. Il observe une ascension rapide du taux de prothrombine, ceci semble également démontrer qu'il n'y a pas d'action directe sur la prothrombine.

Le produit est très curieux en ce sens que sa toxicité

ne vise dans la cellule hépatique que la formation de prothrombine. En effet, toutes les autres fonctions du foie sont respectées, la glycémie reste la même, les urines conservent leur caractère normal, on n'a jamais signalé d'ictères.

DICOUMAROL ET TEMPS DE COAGULATION

Les variations du temps de prothrombine ne s'accompagnent pas toujours de variations parallèles du temps de coagulation. Il faut une chute importante de prothrombine pour que le temps de coagulation augmente.

Le dicoumarol est une substance qui n'apporte de perturbations que dans la prothrombinémie, aussi son action sur le temps de coagulation est-elle capricieuse.

Au cours de notre étude clinique, nous avons systématiquement mesuré ce temps en le comparant à celui de prothrombine. Nous avons éprouvé des difficultés à déterminer avec exactitude le temps de coagulation. Ces difficultés sont d'autant plus grandes que la dicoumarine augmente le taux de sédimentation des globules rouges et retarde la rétraction du caillot, faits confirmés depuis par Allen, Barber et Waugh.

Si dans l'ensemble ces deux temps coïncident, surtout pour des valeurs de prothrombine assez basses, il y a souvent des exceptions. Nous avons décidé pour la surveillance de nos malades de rejeter l'emploi du temps de coagulation, procédé infidèle et pouvant amener, à ce titre, des catastrophes.

ACTION SUR LES VAISSEAUX

Plusieurs auteurs rapportent que le dicoumarol provoque une dilatation des vaisseaux. Nous avons constaté ce fait sur des lapins dicoumarinés : les jugulaires étaient souvent très dilatées. Cela pourrait expliquer en clinique l'efficacité du produit sur la disparition des symptômes douloureux.

Signalons à ce propos le travail de Brambell et Loker, qui ont donné de la dicoumarine aux sujets atteints de gangrène et ont pu ainsi diminuer l'importance de l'amputation.

En outre, Cahan admet que le produit crée une fragilité capillaire et décrit un cas de purpura consécutif à l'ingestion de dicoumarol.

DICOUMAROL ET TEMPS DE PROTHROMBINE CHEZ L'ANIMAL

L'ingestion de dicoumarol ou son injection intra-veineuse provoque chez l'animal une baisse du taux de prothrombine.

TEMPS DE LATENCE

Cette hypoprothrombinémie n'est pas immédiate. Il faut un délai pour qu'elle se produise. La substance est donnée le plus souvent *per os*, et l'on serait tenté de croire que cet effet à retardement est dû au temps nécessaire pour que le produit franchisse les barrières digestives. Si cela était, l'injection intra-veineuse ferait disparaître ou du moins raccourcirait considérablement le temps de latence. Or, il n'en est rien et l'action de la dicoumarine, quelque soit son mode d'administration, demande un délai pour se manifester.

La plupart des auteurs admettent un temps de latence de 48 heures. Ce temps est, en réalité, un temps moyen ; rarement plus court, il est quelquefois plus long. Von Kaulla signale que l'action peut se manifester au bout de 6 à 10 heures. Chez le lapin, la plupart des auteurs pensent que ce temps est trop court. Allen Barker et Waugh l'estiment à 24 ou 48 heures ; Bingham, Meyer et Pohle admettent un temps moyen de 48 heures, quelque soit la dose ou le mode d'administration. Wright et Prandoni rapportant les conclusions admises par plusieurs chercheurs disent que le temps de latence peut varier de 24 à 72 heures, aussi bien pour la voie buccale que pour la voie veineuse.

Chez 50 lapins, nous avons administré des doses différentes de dicoumarine et nous avons cherché par microméthode le temps de prothrombine.

38 lapins présentent un temps de latence de moins de 48 heures ou de 48 heures.

5 lapins présentent un temps de latence de 72 heures.

5 lapins présentent un temps de latence de plus de 72 heures.

2 lapins n'ont présenté aucune variation du temps de prothrombine.

Ces variations individuelles du temps de latence sont très gênantes pour l'expérimentation car elles ne permettent pas de savoir *a priori* le moment où commence l'action du produit.

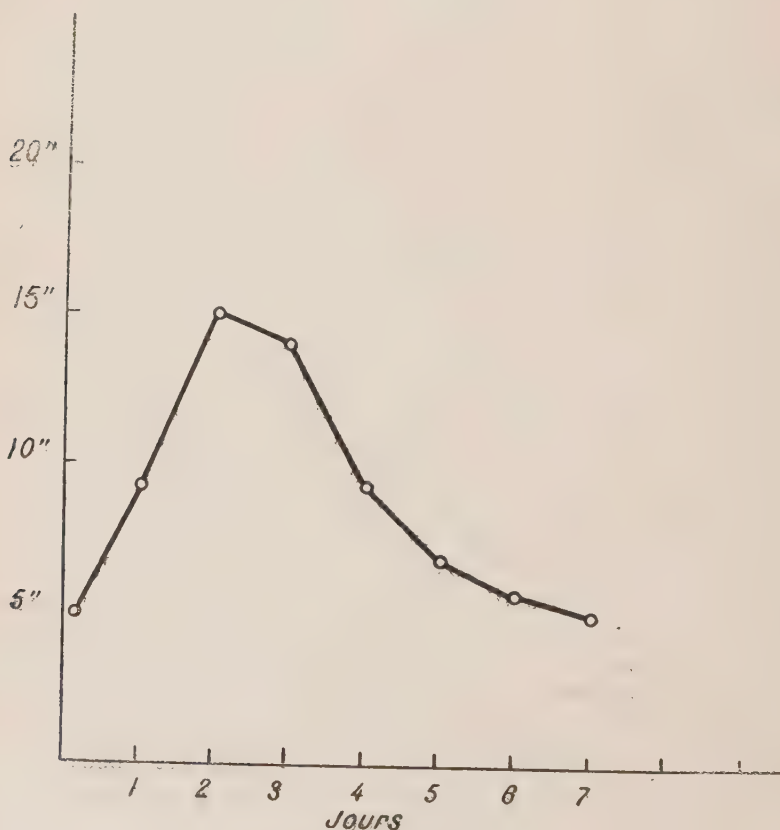


FIG. 4

Effet d'une dose unique de dicoumarol de 50 mgr (3 mgr par kilo) chez le chien (selon Bingham, Meyer et Pohle)

TEMPS D'ACTION

La durée de l'action d'une dose unique de dicoumarol chez l'animal est, si l'on en croit von Kaulla, de 7 jours (Fig. 4). Bingham et ses collaborateurs confirment ces résultats chez le chien ; une dose unique de 50 milligrammes (3 milligrammes par kilo) amène une chute de prothrombine dont le maximum se situe le troisième jour après l'absorption et dont l'effet se poursuit en s'atténuant

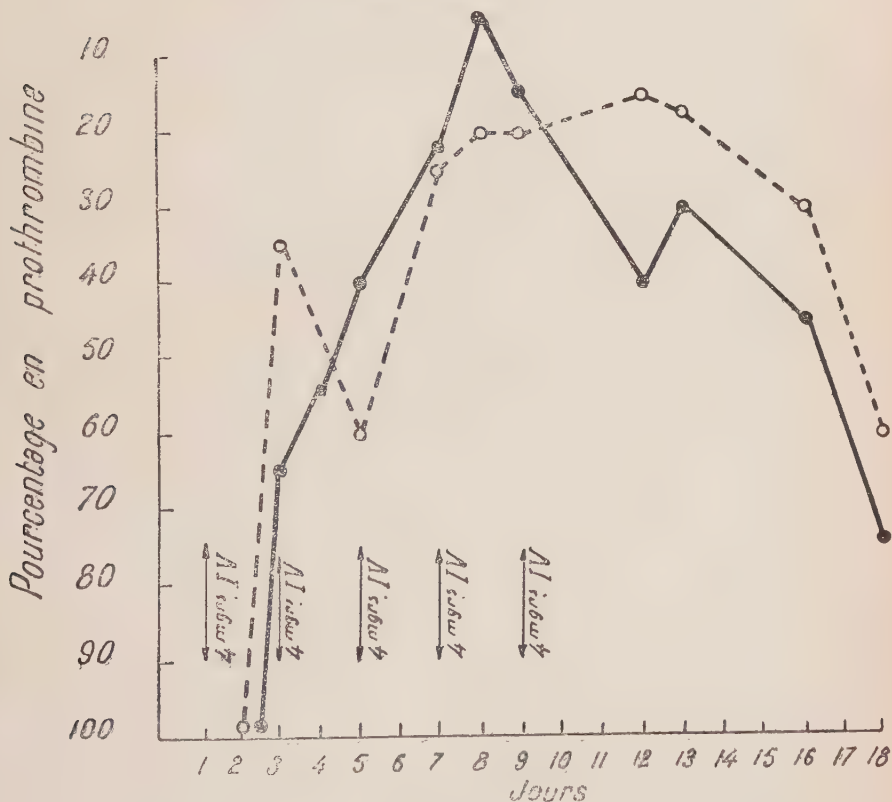


FIG. 5

Effet de doses répétées

LAPINS 211 et 213 ayant reçu du dicoumarol en solution disodique, par la voie veineuse, suivant le même schéma posologique (20 mgr. en 5 prises)

jusqu'au 6°, 7° jour. Quick situe également le maximum d'action au 3° ou 4° jour de l'absorption.

Nous avons employé des doses multiples de dicoumarol de façon à obtenir non seulement une baisse de prothrombine, mais aussi le maintien d'un taux très bas durant tout le temps de notre expérimentation (Fig. 5).

INFLUENCE DE LA DOSE SUR LE TEMPS DE PROTHROMBINE

Il semble qu'une dose liminaire soit nécessaire pour obtenir une chute de prothrombine ; en augmentant la dose, on n'accélère pas la vitesse de la chute, mais on en prolonge le temps d'action.

Cette dose est variable avec l'espèce. Link a observé que les poulets, par exemple, sont très résistants au dicoumarol et guérissent vite de ses effets. D'ailleurs, pour une même espèce, l'influence de la dose varie avec les sujets. Nous reviendrons tout à l'heure sur ces variations individuelles.

La chute de la prothrombine est, pour plusieurs auteurs, fonction en général de la dose donnée, entre certaines limites. Pour une même quantité de produit, les doses fractionnées amènent une hypoprothrombinémie plus grande qu'une dose unique. Von Kaulla rapporte même que de faibles doses de dicoumarine ont un effet hyperprothrombinémique, mais ce fait n'est confirmé par aucun autre travail.

VARIATIONS INDIVIDUELLES

Plusieurs auteurs signalent ces variations sans y attacher grande importance. Nous voulons insister particulièrement sur ce sujet. La grande majorité de nos animaux a été traitée par la voie orale. Faut-il incriminer, pour expliquer ce fait, l'absorption plus ou moins grande de ce produit par la muqueuse intestinale ? Ce facteur entre évidemment pour beaucoup dans les variations observées et Link l'admet pour expliquer qu'une dose massive soit moins toxique que des doses répétées.

Corps peu soluble, il est possible que le dicoumarol

soit inégalement et mal assimilé. Cependant, il y a des lapins qui sont réfractaires à la dicoumarine, quelque soient les doses données. D'autre part, quand on donne du coumarol à un lapin ayant déjà subi un traitement suivi d'une période de repos, un nouveau traitement par ce produit a moins d'effet que le précédent, comme si l'animal s'était vacciné, entré temps.

Sur les 200 animaux que nous avons traités, nous avons eu un chiffre important de décès. Evidemment, nous pouvons l'expliquer par les mauvaises conditions où nous plaçaient les circonstances, animaux débiles, mal nourris, etc..., mais nous avons remarqué que dans une même série d'animaux ce n'étaient pas toujours les plus faibles qui succombaient. Les décès survenaient par suite d'hémorragies.

Nous avons été frappés par deux faits.

- 1°) que les animaux mouraient pour des doses variables de dicoumarol, allant de 10 milligrammes à 1 milligramme par kilo et cela à la suite d'une opération aussi bénigne que la découverte d'une jugulaire ;
- 2°) que les animaux de la même série ayant reçu les mêmes doses, avaient des taux de prothrombine très différents.

Nous avons donc attribué nos décès en grande partie à la sensibilité particulière de l'animal vis-à-vis du produit.

Nous avons suivi le temps de prothrombine de 50 animaux seulement. Nous rapportons ici quelques observations se rapportant à la susceptibilité du lapin à la dicoumarine.

LAPIN 154, pesant 2 kilos 100.

L'animal reçoit le dicoumarol en solution huileuse.

10-2-45 5 milligrammes

12-2-45 5 »

14-2-45 taux de prothrombine 100 %.

15-2-45 5 » » 100 %.

16-2-45 5 » » 100 %.

3 jours après

19-2-45 5 » » 100 %.

Donc, aucune variation du temps de Quick en 9 jours pour une dose totale de 20 milligrammes.

2 lapins de la même série pour les mêmes doses ont atteint un taux de prothrombine minimum, le 1^{er} de 5 %, le 2^e de 10 %.

LAPIN 197.

reçoit le dicoumarol en solution huileuse

9-3-45	2 milligrammes			
12-3-45	1	»	taux de prothrombine	100 %
14-3-45		»	»	100 %
16-3-45		»	»	90 %

Pour une dose faible de 3 milligrammes, aucune variation du taux de prothrombine.

2 lapins de la même série sont morts après avoir reçu les mêmes doses du même produit et ayant présenté le jour ou la veille de leur mort un taux de prothrombine respectivement de 7 % et de 30 %.

Ces deux observations démontrent qu'il y a des lapins totalement réfractaires au dicoumarol dans la proportion de 4 %. Nous rapportons maintenant dans un tableau les observations d'une série de 6 lapins mis en expérience le même jour.

Les 5 premiers animaux ont été opérés ; la mort du second est post-opératoire. Le dernier lapin, par contre, n'a pas été travaillé, et sa mort est consécutive à une absorption de 6 milligrammes de dicoumarol, dose moins importante que dans les 4 premières observations.

On pourrait nous objecter que le d'coumarol a été donné en solution huileuse et que les animaux ont pu recevoir des concentrations différentes. Nous avons retrouvé des résultats analogues en employant de petits comprimés dosés à 2 milligrammes de dicoumarine.

TOXICITÉ

Ces réactions individuelles rendent compte de la toxicité du produit. La plupart des décès sont dus à des hémorragies : hématomes de la plaie opératoire, entraînant des

phénomènes de compression et la mort par asphyxie, mais aussi hémorragies digestives.

LAPINS N° ..	178		179		180		181		182		183	
	DOSE	TAUX	DOSE	TAUX	DOSE	TAUX	DOSE	TAUX	DOSE	TAUX	DOSE	TAUX
26-2	4 mg		4 mg		4 mg		4 mg		4 mg		4 mg	
27-2												
28-2	2 mg	40 %	2 mg	95 %	2 mg	95 %	2 mg	50 %	2 mg	25 %	2 mg	
1-3	2 mg		mort									
2-3	2 mg	70 %			2 mg	30 %	2 mg	10 %	0	30 %	0	10 %
3-3												
4-3												
5-3		100 %				10 %		50 %		15 %	mort	

Evidemment, le matériel sur lequel nous avons travaillé était loin d'être parfait et l'on pourrait rendre responsable de la mort de l'animal sa débilité et le choc opératoire. En

réalité, sur les 55 animaux témoins opérés, le pourcentage de décès a été négligeable, alors qu'il a été très grand pour les lapins traités et cela aussi bien pour des doses élevées que pour des doses faibles.

Le tableau ci-dessous montre dans quelle mesure l'importance de la dose est responsable de la mort de l'animal.

Doses totales		Animaux morts	Animaux vivants
26	milligr.	0	1
24	»	1	4
22	»	1	0
20	»	2	3
18	»	1	5
16	»	1	3
14	»	0	4
13	»	0	4
12	»	3	5
11	»	3	2
10	»	5	5
9	»	1	5
8	»	3	12
7	»	1	4
6	»	11	5
5	»	4	1
4	»	5	4
3	»	3	1

Ces chiffres ne comprennent pas les animaux qui sont morts dans les jours qui ont suivi le prélèvement de la veine et ne portent que sur les 7 jours après le début du traitement. La proportion serait bien plus grande si nous tenions compte du nombre total des décès.

Un nombre important d'animaux sont donc morts des suites de l'ingestion de dicoumarol.

Les décès ne sont pas dus uniquement à l'importance de la dose, mais aussi à une sensibilité plus ou moins grande de certains animaux.

Nous avons l'impression que le dicoumarol en injections intra-veineuses est mieux toléré par l'animal. Pour des doses élevées nous avons eu un nombre relativement faible de décès. Ce point ne peut être confirmé que par des observations plus nombreuses.

DICOUMAROL ET THROMBOSES EXPÉRIMENTALES

Lorsqu'on veut, à l'aide d'une substance, éviter une maladie déterminée, on essaie, dans un premier temps, de provoquer cette maladie chez l'animal, puis on constate si l'administration de la substance à l'animal malade a un effet prophylactique et curatif.

On a essayé par différents moyens de provoquer une thrombose expérimentale et de voir si la dicoumarine avait une action préventive sur l'apparition de cette thrombose.

Quand nous avons commencé notre expérimentation en octobre 1943, nous n'avions pu, du fait de la guerre, nous instruire des travaux publiés par les auteurs anglo-saxons à ce sujet. Ce n'est qu'au printemps dernier que nous avons consulté les périodiques étrangers où nous avons trouvé les expérimentations que nous rapportons ici.

Best, Cowan et Mac Lean avaient déjà fait en 1938 l'expérience suivante avec l'héparine :

Quand un shunt composé d'un tube de verre ou de cellophane est inséré entre une artère et une veine chez les chiens, ou les lapins anesthésiés, des thrombi blancs très volumineux se forment rapidement et, dans bien des cas, obturent complètement le cours du sang.

L'administration d'héparine empêche ordinairement ou retarde la formation de ces thrombi.

Reprenant cette expérience en 1942, Dale et Jaque montrent que l'hypoprothrombinémie provoquée par le dicoumarol pouvait empêcher également la formation de ces thrombi.

Bollmann et Preston placent une canule en verre dans la carotide du chien ; un thrombus se développe en 20 minutes. Lorsque le temps de prothrombine est de plus de 30 secondes (normale 10), la canule reste perméable pendant 6 à 8 heures, moment où l'expérience fut arrêtée.

Bingham, Meyer et Pohle opèrent sur la jugulaire du

chien isolée entre 2 pinces ; ils injectent 2 cc. 3 de monœthanolamine qu'ils laissent en place pendant 3 minutes. Ils enlèvent les pinces pour laisser passer le sang pendant une minute, puis, après avoir remis les pinces, ils soumettent le vaisseau à une palpation douce, jusqu'à formation d'un caillot. L'administration de dicoumarine n'aurait aucun succès évident, sinon peut-être de retarder la formation du caillot. Les auteurs admettent que leur expérience est trop grossière et s'abstiennent de toute conclusion.

En France récemment, dans un article publié dans la presse médicale, Olivier et Matéi, rapportent les observations de 2 chiens dans la saphène desquels ils ont injecté respectivement 0,5 cc. et 0,8 cc. de quinine uréthane. Ils ont donné à ces animaux de la dicoumarine à titre curatif et préventif et ont obtenu deux succès préventifs et un succès curatif.

Cette expérience est certes très intéressante. On pourrait cependant lui reprocher de ne porter d'abord que sur le nombre restreint de deux animaux, et ensuite de ne pas mettre en jeu des animaux témoins n'ayant pas reçu de dicoumarol.

Nous pensons en effet que dans le domaine de l'expérimentation animale, étant donné le nombre de facteurs qui peuvent susciter des erreurs, seule une étude statistique portant sur des séries d'animaux a quelque valeur.

TRAVAUX PERSONNELS

Pour étudier l'action du dicoumarol sur la thrombose expérimentale nous avons pris des lapins adultes. Une partie des animaux a servi de témoins et d'autres ont reçu le produit à titre préventif et curatif. Nous avons pu ainsi comparer le nombre des thromboses dans les deux séries de lapins.

Production expérimentale de la thrombose

Nous nous sommes servi de la technique de Reuilly et Grislain, soit telle que la rapportent les auteurs, soit avec de légères modifications.

1) *Technique originale.*

Sous le couvert de l'asepsie, on isole un segment de veine jugulaire. Le vaisseau est dénudé, débarrassé soigneusement du tissu conjonctif adhérent, sur une longueur de 2 centimètres, puis monté sur sonde cannelée.

Au niveau de la portion dénudée, on applique un petit morceau de coton hydrophile imbibé de toxine staphylococcique, enveloppant tout le pourtour veineux. On évite durant tout ce temps-là d'exercer des tiraillements sur la veine. On laisse le coton en place pendant 5 minutes, montre en main, puis on l'enlève. On passe un repère de fil très lâche destiné à retrouver plus facilement la veine. On referme.

Au bout de 5 jours exactement, on intervient de nouveau et on prélève le segment de veine déjà travaillé après avoir fait une ligature en amont et en aval.

2) *Technique modifiée.*

Après avoir dénudé la veine comme il a été indiqué, on place 2 petits clamps à 2 centimètres de distance, qui laissent entre eux un segment de veine contenant du sang. Avec une première seringue munie d'une aiguille très fine on aspire le contenu sanguin de cette portion de veine. Avec une seconde seringue, préparée à l'avance, on injecte dans le segment de veine la quantité de toxine staphylococcique suffisante pour dilater le vaisseau. On laisse en contact pendant 5 minutes. On vide par aspiration le segment de veine de son contenu de toxine. Le courant sanguin est rétabli en enlevant les deux clamps, on pose le repère et l'on referme.

Le prélèvement a également lieu 5 jours après dans les mêmes conditions.

L'intérêt de cette seconde technique est de provoquer d'une façon plus fréquente la thrombose. Elle est cependant plus délicate et exige un certain entraînement.

Nous avons employé pour nos expériences la toxine staphylococcique pure de l'institut Pasteur mise en petites ampoules stériles, conservées à la glacière. Nous avons eu soin de la renouveler assez fréquemment.

Nous n'avons pas considéré l'aspect macroscopique de la veine qui, bien souvent, donne l'impression de thrombose par formation de fausses membranes péri-veineuses. Nous n'avons retenu que les lésions microscopiques sur des coupes en série et nous remercions M. le Docteur VARANGOT d'en avoir accepté la fastidieuse et monotone lecture.

Nous n'avons considéré comme thrombosées, que les veines dont la lumière était soit partiellement, soit totalement obturée par un caillot.

Ces techniques ne donnent pas de thromboses d'une façon constante. La méthode qui consiste à porter la toxine au contact de l'endo-veine en donne un plus gros pourcentage que la méthode originale. Cependant il y a des animaux dont les veines ne s'obturent pas en dehors de toute thérapeutique anti-coagulante. Bien souvent cela est dû à ce que le calibre du vaisseau est très gros ou les parois trop épaisses ; il y a des anomalies anatomiques de la jugulaire fréquentes chez le lapin.

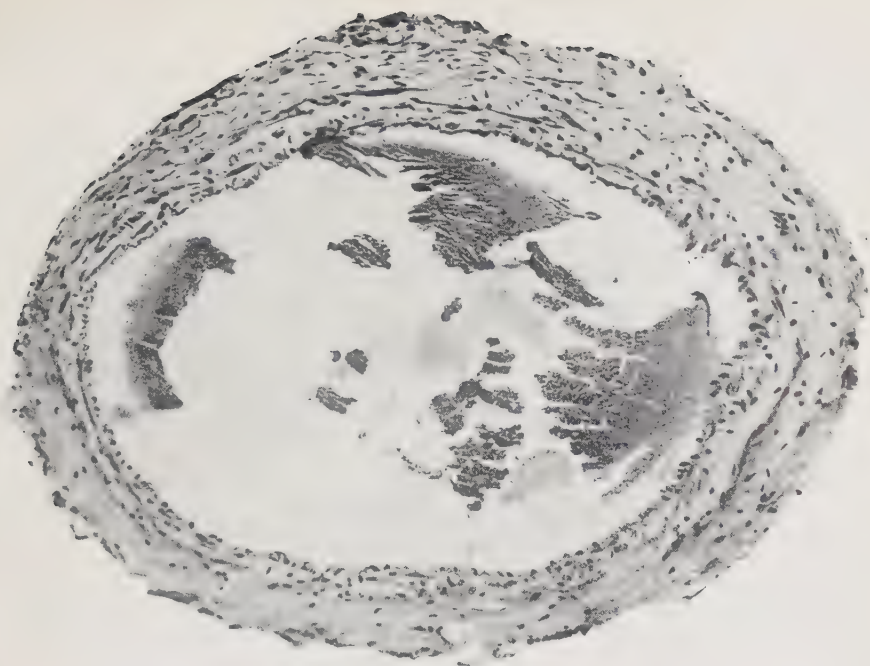
Nous voulons dès maintenant signaler que malgré nos précautions d'asepsie, plusieurs plaies opératoires se sont infectées, et cela surtout chez les lapins ayant reçu de la dicoumarine et étant peut-être de ce fait moins résistants. A l'excitation passagère de la veine par la toxine, s'est ainsi combinée chez ces animaux, une excitation durable par des agents microbiens, ce qui évidemment augmentait les chances de thromboses.

La méthode de MM. Reuilly et Grislain, dans sa forme originale ou modifiée, est une bonne méthode.

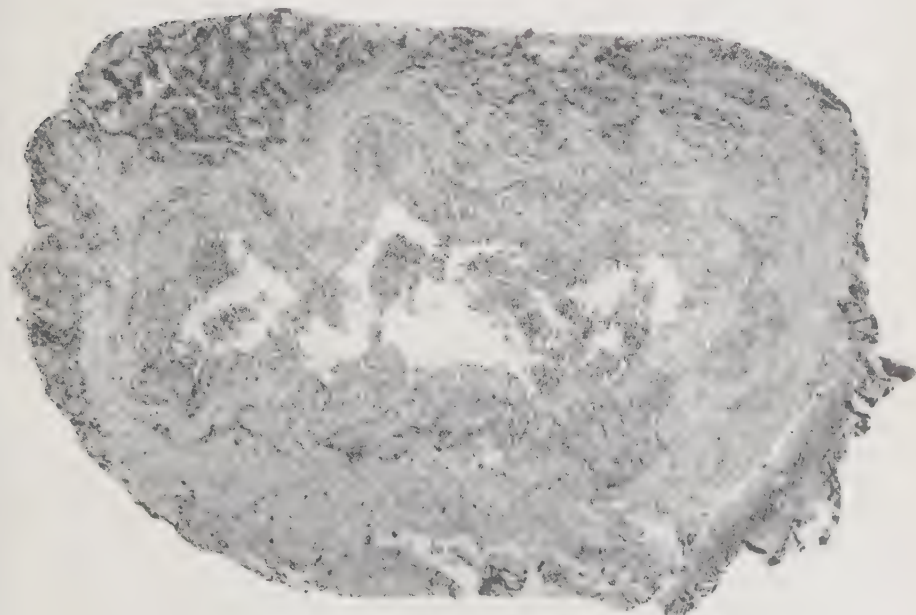
Elle donne des thromboses dès le 3^e jour. Nous avons systématiquement attendu le 5^e jour, afin d'en avoir avec encore plus de certitude.

C'est une manipulation facile qui ne demande qu'un peu d'habitude et un minimum d'habileté si on a pris soin de bien anesthésier l'animal surtout pendant la période d'attente de 5 minutes.

Elle est peu choquante. Le traumatisme veineux par la toxine essaie de reproduire ce qui se passe normalement dans les thrombophlébites microbiennes. Elle est supérieure en cela à l'injection veineuse de produits chimiques inefficaces ou trop toxiques.



LAPIN N° 13
Thrombose expérimentale chez un lapin témoin



LAPIN N° 170 (*ayant reçu de la dicoumarine*)
Malgré d'énormes lésions veineuses, il n'y a pas de thrombose
sur des coupes en séries



Les animaux ont reçu de la dicoumarine à titre préventif, c'est-à-dire 48 heures au moins avant que la toxine ne soit portée au contact de la veine. Nous avons continué à leur donner le produit dans les trois jours qui ont suivi l'opération.

1) Dans une première série d'expériences, nous avons employé l'injection intra-veineuse de toxine staphylococcique.

A) 26 animaux témoins ont été mis en expérience ; 5 jours après l'injection de toxine, le prélèvement était fait.

2 coupes de veines sont illisibles.

18 animaux ont présenté une thrombose.

6 animaux en étaient exempts.

Le pourcentage de thrombose s'élève donc à 70 %.

Tous ces animaux ont été soumis aux mêmes manipulations et le prélèvement a eu lieu pour tous 5 jours après l'opération. Si la thrombose n'est pas constante, il n'en reste pas moins vrai que la proportion en est élevée.

B) 46 animaux ont été soumis à une ingestion préalable de dicoumarine.

a) 16 sont morts avant le 5^e jour.

b) 30 ont survécu.

— 5 coupes illisibles.

— 9 animaux ont présenté une thrombose dont 3 une thrombose latérale.

Le taux de thrombose est donc de 36 %.

— 16 ont été indemnes de toute thrombose, soit 64%.

En groupant dans un tableau les animaux ayant fait une thrombose et ceux qui en étaient exempts en fonction de la dose reçue, nous trouvons :

Doses préventives	Animaux thrombosés (9)	Animaux non-thrombosés (16)
4 milligr.....	5	2
5 »	0	1
6 »	3	4
8 »	1	5
10 »	0	1
12 »	0	3

Nous constatons une fréquence plus grande d'animaux thrombosés pour des doses préventives faibles.

Doses totales	Animaux thrombosés (9)	Animaux non-thrombosés
4 milligr.....	0	1
6 »	1	0
8 »	4	5
10 »	3	1
12 »	1	7
14 »	0	1
16 »	0	1

Ces résultats sont moins nets ; cependant là encore, les animaux présentant une thrombose sont surtout groupés dans la partie supérieure du tableau. On voit toutefois qu'il existe des réceptivités individuelles aux doses données.

Si nous comparons le nombre de thromboses obtenues chez les animaux témoins et les animaux traités, nous trouvons :

- Lapins témoins : 70 % de thromboses,
- Lapins traités : 36 % de thromboses

Ces chiffres sont déjà d'eux-mêmes assez éloquentes et prouvent que la dicoumarine a un effet bien déterminé sur la prévention de la thrombose expérimentale. Ils le deviennent encore plus si l'on considère la susceptibilité probable des animaux mis en expérience, dont nous avons parlé plus haut. Nous n'avons malheureusement pas fait le dosage de prothrombine sur ce lot de lapins. Nous devons cependant tenir compte de deux facteurs :

- 1° Lapins morts. — Ces animaux sont décédés en

grande partie par suite d'hémorragies, nous pouvons en conclure que probablement ils avaient un taux de prothrombine fortement abaissé et étaient moins susceptibles que d'autres de faire une thrombose.

2° Lapins réfractaires et lapins peu réceptifs à la dicoumarine. — Nous avons vu que leur proportion atteignait 4 %. Ces animaux se comportent comme des animaux témoins et sont susceptibles de faire des thromboses malgré le traitement.

Si l'on tient compte de ces faits, notre pourcentage de 36 % représentant les échecs de la prévention est trop élevé et devrait être abaissé dans des proportions importantes.

II) Dans une seconde série d'expériences, nous avons employé la méthode originale de Reuilly et Grislain ; nous n'avons pas mis la toxine au contact de l'endoveine, mais à l'aide d'un coton imbibé, nous en avons enduit la surface extérieure.

Par contre, le dicoumarol a été donné en solution disodique par la voie intra-veineuse.

A) 36 lapins ont servi de témoins.

— aucun décès,

— 6 lectures de coupes impossibles,

— sur 30 lapins, nous avons trouvé 18 thromboses, soit 60 %.

B) 14 lapins ont été soumis à des injections intra-veineuses de dicoumarol.

1) *morts* : 4.

— soit 29 %.

— 3 avant toute opération pour les doses respectives de 24, 16 et 10 milligrammes.

— 1 après l'opération: dose préventive 4 milligram.
dose totale 14 milligram.

2) *vivants* : 10

— a) 1 coupe illisible,

— b) 2 thromboses, soit 22 %.

Voici les observations :

LAPIN 143.

Il reçoit 4 et 2 jours avant l'intervention 1 injection de 4 milligrammes de dicoumarine. La dose totale injectée est de 18 milligr. A l'examen histologique, on trouve un abcès péri-veineux, d'énormes lésions veineuses et un thrombus latéral.

LAPIN 147.

Il reçoit à titre préventif en 6 fois, à 2 jours d'intervalle, la dose totale de 24 milligrammes. La dernière prise de 4 milligrammes a lieu la veille de l'opération.

Examen histologique: thrombose totale.

Ces deux observations sont intéressantes du fait qu'elles montrent chez le premier lapin une thrombose latérale et non totale malgré d'énormes lésions veineuses et chez le second, que 24 milligrammes de dicoumarine ont été incapables d'empêcher la formation d'une thrombose. Nous regrettons vivement de n'avoir pas fait chez ce lapin un dosage de prothrombine qui aurait peut-être montré une réceptivité sub-normale ou même nulle.

c) Absence de thrombose. 7 fois, soit 78 %.

Les doses données ont été de :

	Doses préventives	Doses totales
	—	—
4 fois	8 milligr.	18 milligr.
2 fois	10 »	14 »
1 fois	4 »	14 »

L'examen histologique a montré le plus souvent de grosses lésions veineuses et des veines fortement dilatées, mais jamais sur les coupes en séries, de thromboses.

Comparons les chiffres obtenus :

- lapins témoins, 60 % de thromboses
- lapins traités 22 % de thromboses

Cette expérience est encore plus éloquente que la précédente pour démontrer le rôle anti-thrombosant du dicoumarol.

Nous regrettons que les circonstances ne nous aient pas permis d'expérimenter la solution disodique du dicoumarol en injections intra-veineuses chez un plus grand nombre d'animaux en fonction du temps de prothrombine ; nous avons l'impression que la tolérance est meilleure, les variations individuelles moins grandes, l'effet plus constant.

III) Un troisième lot d'animaux a été mis en expérimentation. La technique pour provoquer la thrombose est la même que dans l'expérience N° II, mais le dicoumarol est donné cette fois *per os*.

De plus, grâce à la micro-méthode de Soulier, nous avons suivi les variations du taux de prothrombine chez ces animaux. Malheureusement, nous n'avons pas eu de chance dans cette expérience. Une épidémie s'abattit sur nos clapiers et décima plusieurs animaux, même en dehors de toute manipulation, vers le milieu de notre expérimentation.

Nous fûmes obligés de travailler, à partir de ce moment-là, sur des animaux malades et débiles qui faisaient très souvent, malgré les précautions d'asepsie, des abcès de leurs plaies opératoires, ce qui, évidemment, vint fausser nos résultats.

Au moment du prélèvement, nous étions souvent obligés de chercher la veine au milieu du pus et d'adhérences multiples et il n'est pas étonnant dans ces conditions que nous ayons obtenu un fort pourcentage de thromboses.

Cette série d'expériences, comme celles de Bingham, Meyer et Pohle, avec le monoéthanolamine, démontre bien que des thromboses peuvent survenir, quelque soit le taux de prothrombine si l'excitation ou l'inflammation de la veine est par trop importante. On pourrait en tirer argument dans la discussion pathogénique des phlébites.

De plus, ces animaux présentèrent une diarrhée importante et le dicoumarol chez eux a sans doute été particulièrement mal assimilé.

Ces restrictions étant faites, nous donnons nos résultats en discutant certaines observations particulièrement intéressantes.

46 animaux ont été mis en expérience.

1) *morts* : 25.

— ce qui représente l'énorme proportion de 55 %.

2) *vivants* : 21.

— a) 2 coupes sont illisibles ou douteuses.

— b) thromboses : 12, soit 63 %.

Nous en trouvons 8 dans la deuxième moitié de l'expérimentation, c'est-à-dire au moment où les lapins étaient infectés.

— c) absence de thrombose : 7, soit 37 %.

Comme dans la première expérience, nous comparons les résultats obtenus en fonction des doses données.

Doses préventives	Animaux thrombosés (12)	Animaux non- thrombosés (7)
2 milligr.....	1	0
4 »	7	1
6 »	4	4
10 »	0	1
14 »	0	1

Doses totales	Animaux thrombosés	Animaux non- thrombosés
3 milligr.....	1	0
5 »	1	0
6 »	1	0
7 »	3	1
8 »	4	1
10 »	1	2
12 »	1	1
20 »	0	1
26 »	0	1

Nous voyons là encore que les animaux semblent avoir fait plus facilement des thromboses avec des petites doses.

Nous avons suivi le taux de prothrombine de 6 lapins exempts de thrombose.

Comparons les taux de prothrombine des lapins indemnes de thrombose et de ceux qui en présentent une :

I. — Taux de prothrombine minimum :

Taux	Lapins thrombosés	Lapins non thrombosés
Entre 100 et 20 %....	7	1
Au-dessous de 20 %..	5	5

II. — Taux de prothrombine au moment de l'opération :

Entre 100 et 40 %....	11	2
Au-dessous de 40 %..	1	4

Ces deux tableaux sont instructifs : le premier montre que 41 % des lapins ayant fait une thrombose ont présenté des variations importantes de prothrombine, alors que cette proportion atteint 83 % chez les animaux indemnes. Le second est encore plus intéressant, car il met en relief la valeur préventive de l'hypoprothrombinémie. Parmi les lapins à thrombose, un seulement a un taux de prothrombine opératoire diminuée, soit 9 % alors que cette baisse est constatée chez 67 % des animaux exempts de thrombose.

Voici maintenant le détail de quelques observations :

LAPIN 167.

Il reçoit préventivement, le 20-2-45, 4 milligr., et le 22, 2 milligr. de dicoumarol *per os*.

Le 23, le taux de prothrombine est de 40 %, on redonne 4 milligr. et on dépose de la toxine au contact de la jugulaire gauche pendant cinq minutes.

Le 26-2, une dose de 2 milligr. de dicoumarol est absorbée par l'animal, le taux de prothrombine est de 1 %.

Le 28-2, 5 jours après l'opération, l'animal meurt et présente un volumineux hématome infecté de la région cervicale. On prélève la jugulaire gauche.

L'examen histologique montre un abcès de la périphérie de la veine et sous-endothélial. Les lésions des trois tuniques sont énormes. Malgré cela, on ne trouve qu'une thrombose partielle sur une partie de la veine.

Ainsi, d'énormes lésions veineuses n'ont pu provoquer qu'un thrombus partiel.

LAPIN 170.

Il reçoit le 23-2 4 milligr. et, le 24-2, 2 milligr. de dicoumarine *per os* à titre préventif.

Le 26-2, taux de prothrombine à 15 %, on lui redonne 2 milligr. de dicoumarol et on dépose de la toxine au contact de la jugulaire gauche pendant 5 minutes.

Le 28-2, le temps de prothrombine est supérieur à 6 minutes (taux à 1 %). On redonne 2 milligr. de dicoumarine.

Le 1-3, il présente une hémorragie de l'oreille qui avait été piquée la veille ; ligature de la veine marginale.

Le 3-3, le taux de prothrombine est à 15 %. On prélève la veine jugulaire gauche.

L'examen histologique montre d'énormes lésions veineuses avec desquamation de l'endothélium, mais pas de thrombose.

Cette observation n'est pas un cas isolé, très souvent nous avons constaté chez l'animal dicoumariné le contraste entre de grosses lésions veineuses et l'absence de thrombose.

Voici maintenant l'observation du seul animal ayant fait une thrombose en dépit d'un taux très bas de prothrombine.

LAPIN 185.

Il reçoit, le 27-2, 4 milligr. de dicoumarol *per os*.

Le 2-3, le taux de prothrombine est de 10 %.

Le 3-3, on redonne 2 milligrammes.

Le 5-3, le taux de prothrombine est de 15 %. On dénude la jugulaire et on dépose à son contact la toxine. Par suite d'une erreur, la toxine a été laissée dix minutes au lieu de cinq.

Le 6-3, le taux de prothrombine est de 3 %.

Le 7-3, on redonne 1 milligramme de dicoumarol.

Le 8-3, le taux de prothrombine est de 25 %.

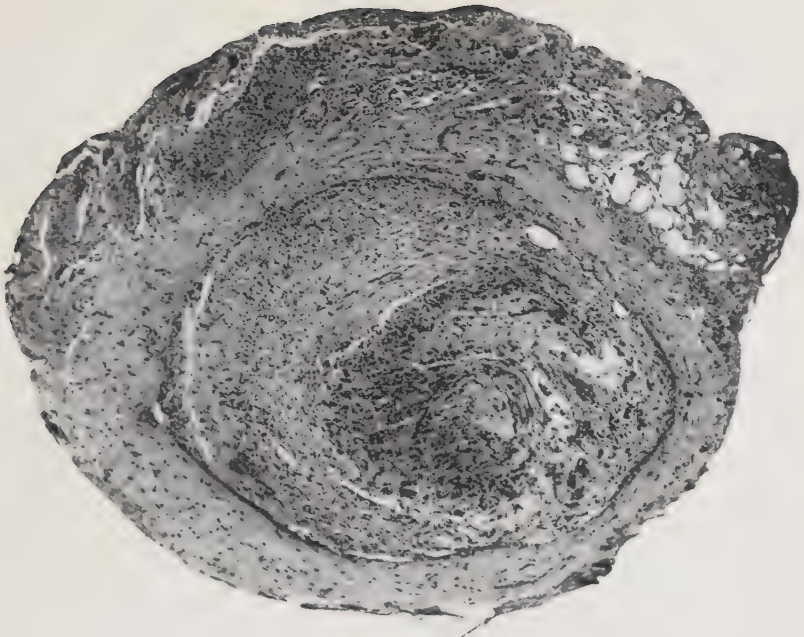
L'animal meurt le 10-3, cinq jours après l'intervention.

La plaie opératoire est infectée, on prélève la jugulaire gauche.

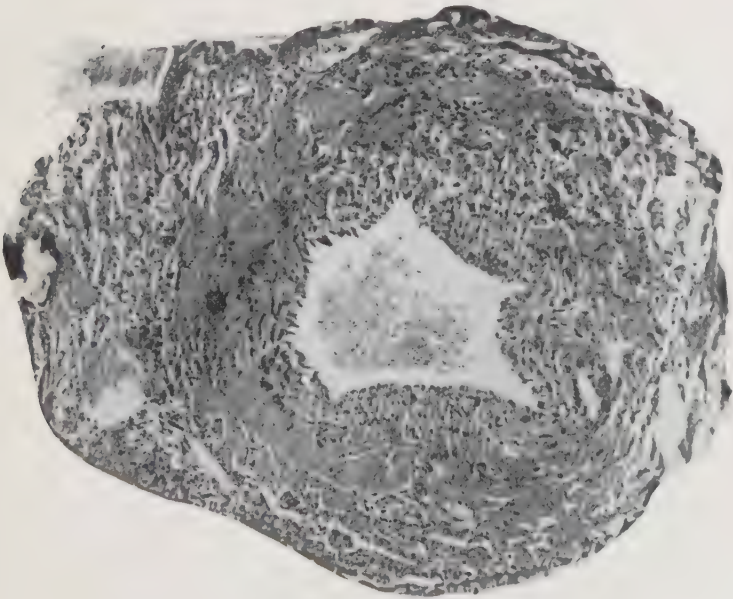
L'examen histologique révèle l'existence d'une thrombose.

Normalement, cet animal ne devait pas présenter de thrombose. Nous rendons responsables de cette anomalie, d'abord l'erreur de technique qui a doublé le temps de contact de la toxine avec la veine, ensuite l'infection de la plaie opératoire, infection qui, d'ailleurs, a contribué à entraîner la mort de l'animal.

Cette observation semble de plus démontrer que l'hypoprothrombinémie est incapable d'empêcher l'apparition d'une thrombose dans la mesure où l'excitation et l'infection veineuses sont trop grandes.



LAPIN N° 139 (*ayant reçu de la dicoumarine*)
 Absence de thrombose expérimentale. On remarque une dilatation
 énorme de la veine



LAPIN N° 167 (*ayant reçu de la dicoumarine*)
 Thrombus latéral

*
**

En résumé, nous pouvons retenir de cette étude expérimentale les points suivants :

1° La dicoumarine a une action hypoprothrombinémique certaine.

2° L'hypoprothrombinémie, si elle est fonction de la dose donnée, dépend aussi de la réceptivité de l'animal, soit du fait de l'élimination intestinale, soit également à cause d'un facteur individuel qui nous échappe.

Certains animaux sont totalement réfractaires même aux fortes doses.

3° Le dicoumarol n'agit qu'après un temps de latence de 48 heures en moyenne, mais qui peut atteindre et dépasser 72 heures.

4° Le nombre de décès a été important, la plupart du fait des hémorragies de la plaie opératoire. Ces décès sont en rapport avec l'hypoprothrombinémie. Ils sont en partie inévitables puisque la prévention d'une thrombose exige un taux de prothrombine inférieur à 40 %.

5° Notre statistique démontre l'efficacité du dicoumarol dans la prévention et la guérison de la thrombose expérimentale par toxine staphylococcique. Elle attire l'attention sur les avantages de la solution disodique intra-veineuse.

6° Il est à remarquer chez les animaux dicoumarinés la fréquence de thrombus latéraux quand il y a thrombose et, dans le cas contraire, le contraste entre l'importance des lésions veineuses et l'absence de thrombose.

LE DICOUMAROL EN CLINIQUE

Cette étude comprend deux parties. La première a trait aux relations entre le dicoumarol et le temps de prothrombine chez l'homme, la seconde rapporte les effets thérapeutiques préventifs et curatifs de ce produit dans les thromboses.

TEMPS DE PROTHROMBINE

Une personne normale doit avoir un taux de prothrombine à 100 %. Il s'agit là par conséquent d'une constante, et toute variation en deçà ou au delà est pathologique.

Cependant le taux de prothrombine se trouve physiologiquement perturbé dans deux cas : chez le nourrisson du premier au 10^e jour après la naissance où il se produit une hypoprothrombinémie qui peut être importante ; chez la femme enceinte où le taux de prothrombine augmente progressivement pour atteindre un chiffre élevé à la fin de la grossesse. Von Kaulla rapporte qu'à ce moment l'hyperprothrombinémie est à 200 et même 300 % résultats en partie confirmés par Schonheider, Fritz et Axel Obse! Etudiant la prothrombinémie de 253 femmes enceintes, ils trouvent une moyenne de 173 %.

Ces auteurs ont suggéré qu'on pourrait rechercher dans ces modifications de la crase sanguine, l'origine des *phlegmatia alba dolens* des accouchées.

Les modifications pathologiques du temps de prothrombine se voient avant tout dans les maladies du foie, hépatites toxiques ou infectieuses.

Elles seraient également importantes dans les cholécystectomies, et d'une manière générale dans toute opération où le foie se trouve manipulé.

Mesurant le temps de coagulation de 1.400 malades,

von Kaulla et Vock rapportent qu'il y a un allongement assez éphémère du temps de coagulation après la narcose, et un deuxième allongement plus durable vers le 4^e, 6^e jour. Les auteurs l'attribuent à une hypoprothrombinémie. Borgström signale une chute de prothrombine après la narcose mais n'en trouve pas dans les jours qui suivent l'opération.

Nous avons suivi plusieurs femmes opérées et accouchées, et si nous avons constaté des variations du temps de coagulation, nous n'avons, par contre, noté aucune hypoprothrombinémie dans les jours consécutifs à l'accouchement ou à l'opération.

TEMPS DE PROTHROMBINE ET TEMPS DE COAGULATION

Les résultats publiés par les auteurs que nous venons de citer nous amènent à considérer les relations entre temps de prothrombine et temps de coagulation chez le sujet normal ou traité par le dicoumarol.

Nous avons déjà parlé au début de cette étude du temps de coagulation, des difficultés d'apprécier avec exactitude le moment où celle-ci se produit, des erreurs dues au facteur personnel ; la forme et la nature du récipient, la quantité de sang recueilli sont autant de causes d'inexactitudes. Par ailleurs, nous savons aussi que le temps de coagulation est susceptible de varier sous d'autres influences que celles de la prothrombine, et même certains auteurs ont affirmé qu'il n'augmentait que pour de grosses variations de prothrombine, faisant remarquer que le temps de coagulation est avant tout un temps de thromboplastine.

Nous avons systématiquement suivi le temps de coagulation des femmes traitées par le dicoumarol. Nous devons signaler que lorsque ce dernier agit, il devient encore plus difficile d'apprécier le moment exact où la coagulation se produit, la vitesse de sédimentation globulaire est augmentée et, de plus, le caillot se rétracte mal.

En général, nous avons remarqué que le temps de coagulation suivait les variations de prothrombine, mais la concordance des deux temps est loin d'être parfaite ; on

peut voir des chutes importantes de prothrombine sans augmentation appréciable du temps de coagulation et réciproquement. Nous avons d'ailleurs consigné ces résultats sur nos graphiques.

Le temps de coagulation est donc un moyen infidèle ou grossier pour suivre les effets d'une substance, dangereuse comme le dicoumarol, sur la crase sanguine, et la prudence conseille de ne pas s'en servir.

DICOUMAROL ET TEMPS DE PROTHROMBINE

L'absorption du dicoumarol entraîne une chute plus ou moins importante de la prothrombine. De même que chez l'animal, cette chute n'est pas instantanée et demande, pour s'établir, un délai de 24 à 72 heures.

Bingham et ses collaborateurs donnent à 11 malades 50 à 100 milligrammes de dicoumarol ; chez cinq sujets, le temps de prothrombine passe de 10 à 12 secondes entre le deuxième et le sixième jour.

Von Kaulla, avec 125 à 375 milligrammes *per os*, obtient une chute de prothrombine en 6 à 10 heures et durant 72 à 120 heures. Cette phase de latence s'observe également lorsque la coumarine est donnée par la voie intraveineuse (Bingham).

Nous pensons que les variations de prothrombine sont différentes suivant la façon dont le produit est donné. Il y a lieu de considérer notamment s'il s'agit d'une dose unique ou de doses répétées.

21 femmes ont reçu du dicoumarol en une seule dose. Nous en avons suivi les variations de prothrombine par la méthode de Quick quotidiennement à partir du moment de la prise.

Nous trouvons comme temps de latence :

1) pour une dose de 200 milligrammes :

- chez 7 femmes : 3 fois 24 heures,
- 1 fois 48 heures,
- 2 fois 72 heures,
- 1 fois aucune variation.

- 2) pour une dose de 250 milligrammes :
chez 3 femmes : 1 fois 24 heures
1 fois 72 heures,
1 fois aucune variation.
- 3) pour une dose de 300 milligrammes :
chez 2 femmes : 1 fois 72 heures,
1 fois aucune variation.
- 4) pour une dose de 400 milligrammes :
chez 9 femmes : 3 fois 24 heures,
4 fois 48 heures,
1 fois 72 heures.

Par conséquent, sur un total de 20 femmes, le temps de latence était :

7 fois 24 heures,
5 fois 48 heures,
5 fois 72 heures,
3 fois sans variation.

Le temps de latence n'est donc pas toujours le même d'une femme à l'autre et semble indépendant de la dose donnée. La chute de prothrombine est par contre, en général, proportionnelle à la dose. Nous envisagerons deux facteurs dans cette chute : le taux minimum et la durée d'action.

Taux minimum :

7 femmes pour 200 mgr :	entre 100 % et 60 %	6 fois
	à 50 %	1 fois
3 femmes pour 250 mgr :	entre 100 % et 60 %	1 fois
	à 50 %	2 fois
2 femmes pour 300 mgr :	entre 100 % et 60 %	2 fois
8 femmes pour 400 mgr :	entre 100 % et 60 %	4 fois
	à 50 %	2 fois
	à 40 %	1 fois
	à 28 %	1 fois

Durée d'action :

pour les doses inférieures à 400 mgr : 4 à 6 jours (Fig. 6),
pour la dose de 400 mgr, de 5 à 9 jours.

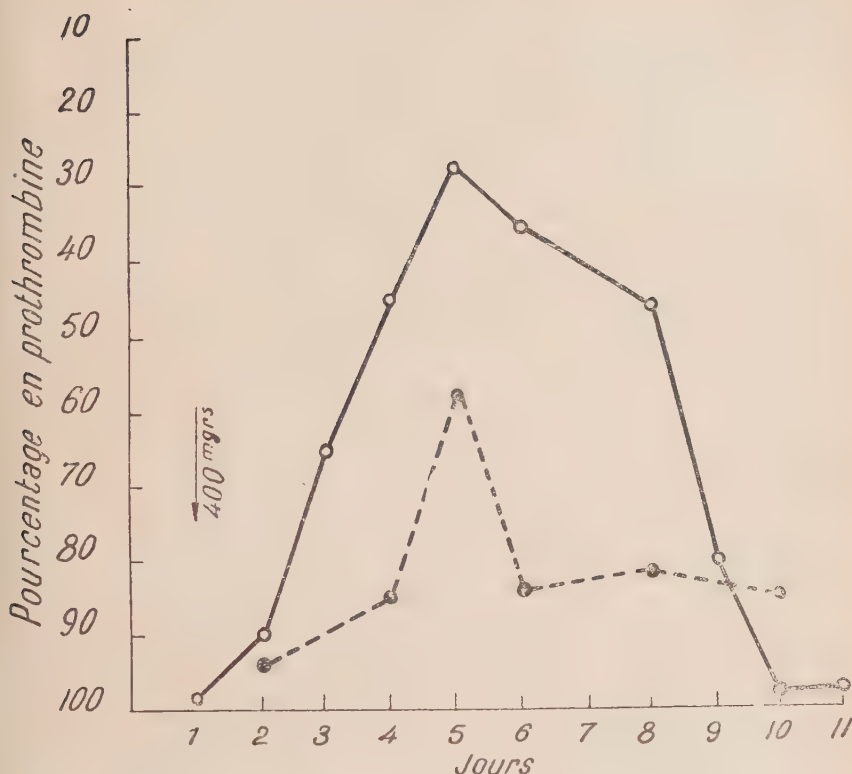


FIG. 6

OBSERVATION N° 18. — Mme Sic...

Dose unique de dicoumarol. Courbe typique

Taux de prothrombine: ———

Temps de coagulation: - - - - -

Le maximum d'action se situe le plus souvent entre le 2^e et le 4^e jour, mais nous avons constaté chez plusieurs femmes, qu'il pouvait avoir lieu bien plus tard. Chez certaines d'entre elles, le temps de prothrombine s'élève d'abord régulièrement, puis revient à la normale; mais le lendemain, on retrouve une nouvelle augmentation qui se maintient pendant quelques jours jusqu'au retour définitif à la normale. Cette ascension en deux temps n'est pas rare puisque nous l'avons retrouvée quatre fois chez 21 femmes (Fig. 7).

Ce phénomène peut être regrettable dans le traitement des phlébites, parce qu'il pourrait faire croire à un retour définitif à la normale et inciter à redonner de nouvelles doses de dicoumarol.

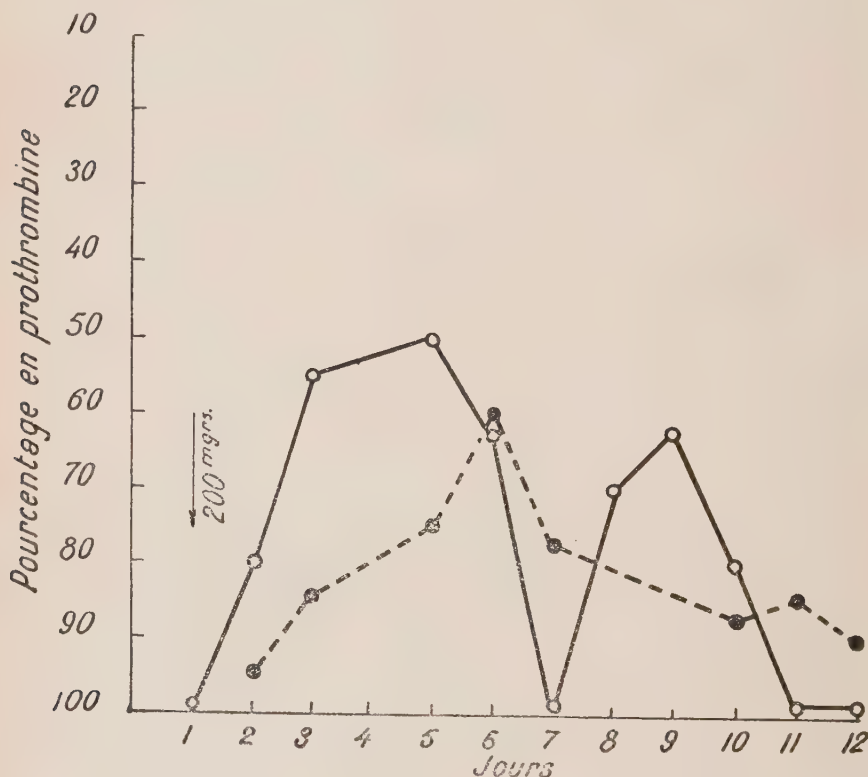


FIG. 7

OBSERVATION N° 30. — Mme Mor...

Dose unique de 400 mgr. de dicoumarol. Effet en deux temps
 Taux de prothrombine : ——— Temps de coagulation : - - - - -

*
* *

Plusieurs femmes, et en particulier des malades atteintes de phlébites, ont reçu des doses multiples de dicoumarol.

Nous avons constaté que le fractionnement des doses avait un effet hypoprothrombinémique plus grand et évidemment plus prolongé.

3 femmes ont reçu des doses relativement faibles de dicoumarol en plusieurs temps.

OBSERVATION N° 21.

Dose totale : 400 milligrammes en 2 fois :

1^{re} prise 200 mgr

2^e prise 200 mgr 3 jours après.

Le taux de prothrombine a atteint le septième jour après la première prise, 22 % (Fig. 8).

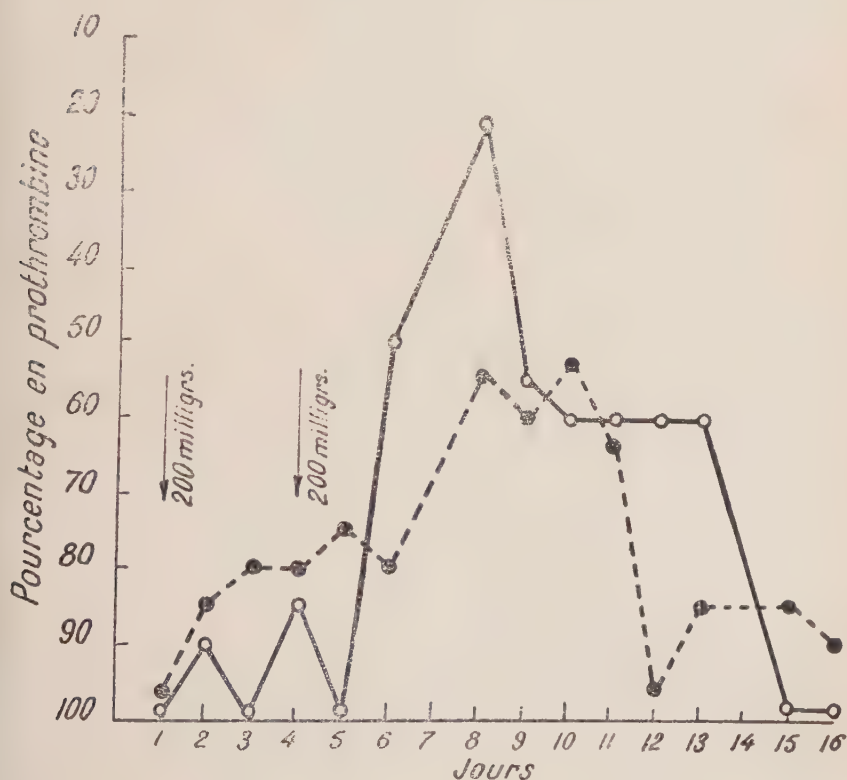


FIG. 8

OBSERVATION N° 21. — Mme Pau...

Doses fractionnées : 2 prises de 200 milligrammes

Taux de prothrombine : ———

Temps de coagulation : - - - - -

OBSERVATION N° 22.

Dose totale : 350 milligrammes en 3 fois :

1^{re} prise 150 mgr

2^e prise 50 mgr le lendemain

3^e prise 150 mgr 5 jours après la première

Le 6^e jour après le début du traitement, le taux de prothrombine atteint 25 %.

Le 8^e jour il est à 30 %.

OBSERVATION N° 33.

Dose totale : 400 milligrammes en 2 fois :

1^{re} prise 200 mgr

2^e prise 200 mgr 3 jours après.

7 jours après la première prise, le taux de prothrombine s'abaisse à 18 %.

Il semble donc que des doses répétées aient plus d'efficacité que des doses uniques. Ce fait est d'ailleurs rapporté dans le travail de Wright et Prandoni, qui signalent qu'une dose unique de 600 milligrammes a moins d'effet que des doses équivalentes administrées par fractions de 100 milligrammes.

VARIATIONS INDIVIDUELLES

Nous avons déjà signalé plus haut leur existence en étudiant l'action du dicoumarol sur les lapins. Nous avons suggéré qu'il fallait en chercher la raison dans le fait qu'une partie de la substance n'était probablement pas assimilée au niveau du tube digestif, mais aussi nous avons attiré l'attention sur la réceptivité particulière de certains animaux et la non réceptivité de certains autres.

En clinique, nous retrouvons les mêmes phénomènes. Nous avons déjà vu en étudiant le temps de latence les variations d'une femme à l'autre. Nous avons retrouvé également des inégalités de comportement dans le cours ultérieur de l'évolution de la crase sanguine : minimum de prothrombine variable en intensité et quant à la date d'apparition, temps d'action de la substance différent, chute en deux temps, etc.

Ce comportement particulier de chaque individu n'est conditionné que de très loin par la dose donnée et il est difficile en clinique de prévoir, avec exactitude, lorsqu'on

donne une quantité déterminée de dicoumarol, quels en seront les effets. Ce fait est pour nous très important, car il rend la substance beaucoup moins maniable.

Nous avons déjà vu que la prothrombine diminuait pour des doses de 200, 250 et 300 milligrammes de dicoumarol.

Nous rapportons 3 observations de malades que nous considérons comme peu réceptives et même réfractaires.

OBSERVATION N° 27.

Madame F... accouche normalement à terme le 27-11-44.

8 heures après sa délivrance, on fait un dosage de prothrombine qui est à 100 %.

Le 28, elle reçoit 200 milligrammes de dicoumarine *per os*.

Le 29, taux de prothrombine 100 %.

Le 30, » » 100 %.

Le 1-12 » » 100 %.

Le 2, » » 100 %.

Le 4, » » 100 %.

Le 5, » » 100 %.

Le 6, » » 100 %.

Donc aucune variation 7 jours après l'absorption.

OBSERVATION N° 52.

Mme Fa... subit une hystérectomie isthmique le 7-1-44.

Le 8-1-44, le taux de prothrombine est de 100 %

Le 10 » » 100 %

250 mgr de dicoumarol

Le 11 » » 100 %

Le 12 » » 100 %

Le 14 » » 100 %

Le 15 » » 100 %

Donc aucune variation 5 jours après l'absorption.

OBSERVATION N° 38.

Mme Mar..., accouchement naturel à terme, le 12-12-44.

6 heures après, on fait un dosage de prothrombine qui révèle un taux de 100 %. On donne en même temps 300 milligrammes de dicoumarol *per os*.

Le 13-12-44, le taux de prothrombine est de 100 %

Le 14 » » 100 %

Le 15 » » 100 %

Le 16 » » 85 %

Le 18 » » 100 %

Pour une dose de 300 milligrammes, cette femme a présenté des variations négligeables du taux de prothrombine et peut être également considérée comme peu réceptive.

Ces trois observations sont intéressantes. Nous ne pouvons pas mettre en doute l'efficacité du produit employé qui, donné en même temps à d'autres femmes, provoquait les effets que l'on en attendait. Nous devons admettre qu'il existe, comme chez le lapin, des femmes peu sensibles au dicoumarol.

Il est peu fait mention en général de ces variations individuelles chez les auteurs que nous avons pu consulter. Un article relativement récent d'Allen Barker et Waugh, signale « les irrégularités apparentes d'absorption et des différences de sensibilité dans certains cas » ; et conclut qu'on ne peut établir aucun rapport entre le poids du corps et la dose. Bingham et ses collaborateurs rapportent des variations importantes du taux de prothrombine contre toute attente pour de faibles doses. Quick explique ce fait par la constitution du sujet, sa débilité, son mauvais fonctionnement rénal et hépatique. La fièvre également augmenterait la toxicité du produit.

Quoi qu'il en soit, c'est certainement là un facteur qui doit inciter à la prudence dans le traitement prophylactique ou curatif dont nous parlerons tout à l'heure. Peut-être faut-il incriminer l'ingestion et faire jouer un rôle à l'élimination digestive ; si cela était, les injections intra-veineuses employées déjà en clinique par Bingham, Meyer et Pohle, sans incidents, chez des sujets atteints de phlébite seraient appelées à remplacer en partie l'absorption *per os*.

LE DICOUMAROL, AGENT ANTITHROMBOSANT EN CLINIQUE

« Sans thrombine, pas de thrombose », écrit Wöhlich. C'est là l'idée dominante de toute thérapeutique anti-coagulante. Mais pratiquement il serait dangereux d'abaisser la prothrombine en deçà d'un chiffre critique. Il faut cantonner le taux de prothrombine d'une manière durable entre certaines limites, ni trop importantes pour être inefficaces, ni trop faibles pour être dangereuses.

La plupart des auteurs considère que le taux optimum doit se trouver entre 20 et 40 % de prothrombine.

On peut concevoir la lutte contre la thrombose de deux manières : prophylactique et curative.

Par la première on s'oppose à la formation d'un caillot et c'est certainement là, théoriquement du moins, une méthode très séduisante.

Par la seconde, on intervient sur un caillot déjà constitué et on essaie, en rendant le sang difficilement coagulable, non pas de faire disparaître le caillot, mais d'en empêcher l'extension et d'en hâter la résorption.

LE DICOUMAROL, AGENT PROPHYLACTIQUE

En abaissant fortement la prothrombine d'un sujet susceptible de faire une thrombose, on peut et on doit, dans la grande majorité des cas, empêcher l'apparition de cette dernière.

Nous avons appliqué cette méthode à l'animal et nous avons eu des résultats tangibles. Chez l'homme, cependant, la prophylaxie s'avère très difficile ; en effet, nous ne pouvons pas savoir *a priori* quel sujet est susceptible de faire une phlébite. Laggenhagger, en déterminant la capacité du sang à décomposer la thrombine, prétend diagnostiquer

la tendance à la thrombose. C'est là une méthode qui est loin d'avoir fait ses preuves et pratiquement, à l'heure actuelle, nous n'avons encore aucun moyen sûr de détecter préventivement une tendance à cette maladie.

Lorsque sera trouvé un test pré-phlébitique d'une valeur certaine, la fréquence des thromboses aura certainement largement diminué, grâce aux substances anti-coagulantes dont nous disposons actuellement.

Il est une autre façon d'aborder le problème de la prophylaxie, c'est de soumettre systématiquement toute personne ayant été opérée ou accouchée, à l'action d'un agent anti-thrombosant.

Plusieurs auteurs ont ainsi donné à leurs patients du dicoumarol d'une façon systématique.

Butsch et Steward soumettent 130 malades à l'action du dicoumarol le jour suivant l'opération ; cette tentative a été couronnée de succès et les seuls accidents qu'ils aient eu à déplorer furent bénins et consistèrent en l'apparition de trois hématômes.

Allen, Barker et Waugh ont traité 374 opérés prophylactiquement, et ont suivi, semble-t-il, les variations de la prothrombine dans la plupart des cas, par la méthode de Quick, modifiée (normale 23 secondes). Ils ont essayé de maintenir le temps de prothrombine entre 35 et 60 secondes.

Sur ces 374 cas, ils ont eu 31 fois des hémorragies, soit environ une proportion de 10 % : légères dans 17 cas, modérées dans 9, sérieuses dans 5. Elles provenaient de la plaie opératoire dans 24 cas, 4 cas d'hématurie, 2 cas d'hémorragies nasales, 3 cas d'hémorragies cérébrales. 3 malades sont morts d'hémorragies.

Dans une statistique plus récente de 497 cas de chirurgie, ces mêmes auteurs rapportent qu'ils ont eu 4 thromboses (dans 3 de celles-ci, le temps de prothrombine n'a pas pu être convenablement augmenté). Dans 47 cas, ils ont eu des hémorragies, une fois mortelle.

Après avoir rapporté ces deux importantes statistiques, les auteurs considèrent que le traitement prophylactique est efficace, mais admettent que la dicoumarine est un médicament trop dangereux pour être donné systématiquement, ils déplorent de ne pas avoir un test fidèle pour pré-

voir l'apparition d'une thrombose et préconisent fortement l'emploi du produit aux premiers soupçons de thrombose. Ils conseillent en outre d'employer à la période de début, de la thrombose, une thérapeutique mixte, héparine-dicoumarine pour gagner du temps et éviter au malade les 48 heures de latence observées avec le dicoumarol seul.

Pour notre part, nous n'avons jamais employé le dicoumarol systématiquement. Ayant observé chez nos animaux que l'administration du produit n'était pas sans danger, nous avons jugé inutile de faire courir, *sans nécessité absolue*, un risque à nos malades.

Nous avons donné du dicoumarol à toute femme qui, soit après une opération, soit dans les suites de couches, a présenté une douleur dans la jambe, après nous être assuré qu'aucune autre cause tels que varices, rhumatismes, etc... ne pouvait l'expliquer.

Nous avons ainsi suivi 5 malades dont voici les observations :

Mme Ro...

III^e pare de 25 ans, accouche normalement le 15 janvier.

15 jours après, elle présente une douleur du mollet gauche et, en même temps, une légère accélération du pouls qui passe de 60 à 85 et un clocher thermique à 39°.

On lui donne 400 milligrammes de dicoumarol *per os*, 48 heures après, le pouls est normal, mais la douleur subsiste. Elle disparaîtra le lendemain.

Le 3^e jour après la prise de dicoumarol, le taux de prothrombine est de 45 % et se maintient pendant 4 jours entre 40 et 55 %.

Evolution favorable, la femme sort le 5 février, n'ayant présenté aucune thrombose.

Mme Ha...

Primipare de 23 ans, accouche normalement au terme de 8 mois, le 22 décembre.

Le 31, elle présente une accélération du pouls à 100, qui dure pendant 6 jours et un clocher thermique à 38°8 suivi d'oscillations thermiques autour de 38°, qui subsistent jusqu'au 6 février.

Le 2 février, douleur dans le mollet droit, on donne immédiatement 400 milligrammes de dicoumarol. Les variations de prothrombine sont faibles au début, 80 %, et atteignent 50 % 4 jours après.

Evolution favorable. Pas de thrombose.

Mme Nil...

41père de 36 ans, accouche normalement à terme le 3 mars.

Le 7 mars, elle présente une accélération du pouls à 110, qui se maintient autour de 100 pendant 7 jours. En même temps, apparaît une douleur dans le mollet gauche, qui est plus chaud et un peu plus gros que le mollet droit.

On donne immédiatement 400 milligrammes de dicoumarol. Variations du taux de prothrombine peu importantes dans les jours qui suivent.

Evolution favorable. Pas de thrombose.

Deux autres accouchées qui présentèrent les mêmes symptômes furent également traitées avec de bons résultats.

Nous ignorons si ces femmes, non traitées, auraient fait une phlébite, et par conséquent, nous nous refusons à considérer ces cinq observations comme étant des succès imputables au dicoumarol. Nous nous rendons compte que leur petit nombre nous empêche de tirer des conclusions qui ne seraient justifiées que par des statistiques beaucoup plus importantes.

LE DICOUMAROL DANS LES THROMBOSES DÉCLARÉES

Avant d'étudier l'action du dicoumarol sur une thrombose déjà constituée, nous ferons une brève étude clinique de la phlébite.

Elle survient entre le 8^e et le 20^e jour après l'accouchement ou l'opération.

Déjà quelques légères oscillations thermiques, une discrète accélération du pouls la laissaient prévoir, quand la malade accuse une douleur au niveau du mollet ou du pli de l'aîne. Cette douleur est d'une intensité variable. Elle précède le plus souvent l'œdème. Celui-ci débute soit à la malléole, soit plus rarement à la racine de la cuisse ; il augmente de jour en jour et gagne tout le membre. La peau est alors tendue, la palpation douloureuse.

L'extension de l'œdème se fait de bas en haut, avec une rapidité plus ou moins grande, et il arrive parfois de le voir disparaître à la malléole, alors que la cuisse continue à augmenter de volume. C'est dire la nécessité, pour juger de l'évolution d'un œdème, de mensurations multiples intéressant tout le membre. Nous avons toujours mesuré comparativement les deux membres, après avoir tracé au crayon dermatographique des repères (3 sur la cuisse et 3 sur la jambe) à des distances déterminées de l'épine iliaque.

Le pouls se maintient autour de 100 et la température oscille entre 37° et 38° pendant 10 à 15 jours, puis les signes généraux disparaissent.

L'œdème diminue progressivement, d'abord à la malléole, puis à la cuisse, et disparaît en un mois environ.

L'évolution se fait le plus souvent vers la guérison et la restitution *ad integrum*, mais il peut survenir des complications, précoces, représentées surtout par l'embolie

qui demeure le gros danger de la phlébite, ou tardive, tels que l'œdème persistant, la dermite hypertrophique et la rétraction tendineuse.

Nous pouvons admettre que le dicoumarol est un médicament utile dans la mesure où son absorption a une action bienfaisante sur l'évolution générale de la phlébite.

Ce résultat thérapeutique est d'une appréciation facile. Par contre, il est plus délicat de juger de la valeur d'une substance par ses effets sur un symptôme isolé, signes généraux, douleurs, ou œdèmes. Si le dicoumarol abrège l'évolution d'autres symptômes, nous pourrions néanmoins conclure, à défaut de guérison, à une amélioration de la phlébite par le produit.

Nous avons déjà montré, au sujet de la prophylaxie des thromboses, la nécessité de maintenir le taux de prothrombine entre certaines limites. La même remarque est à faire dans le traitement des thromboses constituées et la seule différence est que la chute de prothrombine doit être maintenue durant toute l'évolution de l'affection et même, disent certains auteurs, au delà, en raison des possibilités de récidive.

La chute de prothrombine chez une personne atteinte de thrombose est parfois plus difficile à obtenir que chez une personne normale. Lehmann a signalé le fait et nous même, avons souvent observé une résistance au produit donné à des doses actives sur la prothrombine du sujet normal.

Malgré la non concordance fréquente entre l'importance de la dose et la réponse individuelle, il faut essayer de fixer un schéma pour l'administration orale de la dicoumarine. Ce schéma est grossier et sujet à révision suivant le résultat de dosages quotidiens de prothrombine.

Lehmann propose 250 milligrammes pour essayer d'abaisser le taux entre 20 et 60. Il redonne 250 milligrammes lorsque le taux passe de 50 à 60 et 125 milligrammes s'il oscille entre 40 et 50.

Butsch et Steward donnent 300 milligrammes le 1^{er} jour, 200 le second, et recommencent toutes les semaines.

Allen, Barker et Waugh préconisent l'administration de 300 milligrammes le 1^{er} jour, 200 le second et 100 le

troisième. Des mesures quotidiennes du temps de prothrombine déterminent la conduite à tenir. Ils redonnent 100 milligrammes toutes les fois que le temps passe au-dessus de 70 % de la normale, s'efforçant ainsi de le maintenir entre 30 et 50 %.

Cette dernière façon d'agir paraît rationnelle, car elle est à la fois efficace et prudente. Le seul reproche qu'on puisse lui faire est que le dicoumarol possède un temps de latence, et qu'un temps de prothrombine qui tombe à 70 % risque de revenir à la normale avant que ne puisse se manifester à nouveau l'action d'une nouvelle dose. Il y aurait peut-être avantage pour pallier à cet inconvénient à recourir à l'association thérapeutique Héparine-Dicoumarine, comme l'a fait Evans.

Lorsqu'on consulte les travaux parus ces derniers temps, on est frappé par les appréciations différentes suivant les auteurs des résultats thérapeutiques du dicoumarol sur la thrombose.

Une première raison de cette divergence d'opinions, réside dans le fait qu'il est difficile d'apprécier avec exactitude le moment où une phlébite est guérie. Bien souvent la disparition de l'œdème est capricieuse ; il persiste à la face externe de la cuisse par exemple, alors que le reste du membre est redevenu normal ; d'autres fois, il subsiste une réaction articulaire ou une hypertrophie de la peau qui peuvent en imposer pour un œdème ; et enfin, très souvent, on peut voir un œdème discret durant longtemps, œdème séquelle, difficile à discriminer de l'œdème symptôme, du fait qu'il lui succède sans transition.

Une seconde raison, c'est que certains auteurs jugent des résultats obtenus suivant l'évolution générale de la phlébite, alors que d'autres s'intéressent également à l'action du produit sur des symptômes isolés.

En troisième lieu, il est bon de considérer différentes sortes de phlébites suivant leurs origines. Nous avons discuté au début de ce travail de la pathogénie des phlébites et admis l'existence d'un double mécanisme infectieux et sanguin. Nous avons signalé au cours de notre étude expérimentale, le rôle de l'infection dans la genèse des thromboses, chez le lapin traité. Il y a des phlébites où le fac-

teur infectieux prédomine et, dans ce cas, une médication anti-coagulante a moins de chances de succès, l'action thérapeutique du dicoumarol étant en raison inverse du degré de l'infection.

Enfin, les résultats obtenus seront différents suivant la précocité du traitement, la quantité de dicoumarine donnée, les modalités de l'ingestion, la chute plus ou moins grande de prothrombine, la durée de cette chute et l'intensité des variations individuelles.

C'est dire combien il est difficile de juger avec exactitude des résultats cliniques surtout quand ils sont groupés en une statistique qui ne tient pas compte des cas particuliers.

Butsch et Steward rapportent 6 cas de phlébites des membres inférieurs traités par le dicoumarol. Au bout de cinq jours, la douleur avait disparu, mais l'œdème persistait. Deux de leurs malades présentèrent des récidives, deux semaines après l'arrêt du traitement.

Lehmann fournit une statistique de 100 cas de thromboses dont 56 de la jambe, 10 de la cuisse, 10 mixtes, et 21 *phlegmatia alba dolens*.

Traités par le dicoumarol, ces malades guérirent en 1 à 3 semaines, évolution écourtée par rapport à la durée normale qui serait, d'après l'auteur, de 5 à 8 semaines. Dans 10 % des cas, il note de légères hémorragies et dans 1 % des hémorragies plus graves qu'il fallut maîtriser par des transfusions.

Davis et Portes ont traité 43 phlébites *post-partum* avec d'heureux résultats sur la douleur et l'œdème. La sortie de l'hôpital s'est effectuée en 19 jours en moyenne au lieu de 28. Ils ne signalent aucun accident hémorragique.

Evans, dans une publication toute récente, rapporte 56 cas de thromboses traitées, soit par la dicoumarine seule, soit par l'association dicoumarine-héparine. Dans la majorité des cas, l'évolution fut favorable et la durée de la phlébite diminuée. Mais il y eut cependant 4 morts dont 2 sont attribués par l'auteur aux hémorragies et à l'intoxication par le dicoumarol. Il y eut en tout un pourcentage d'hémorragies de 14 %. L'auteur insiste sur la nécessité d'un contrôle bi-quotidien par des dosages de prothrombine.

Allen, Barker et Waugh, qui ont surtout employé le dicoumarol à titre prophylactique, attirent l'attention sur l'efficacité remarquable du produit aux premiers signes d'une thrombose et recommandent de faire un traitement curatif précoce.

L'impression d'ensemble qui se dégage de ces résultats est que le dicoumarol est un produit efficace dans la lutte contre la thrombose. Certes, on a de temps à autre des échecs et même des accidents, mais on doit arriver à diminuer encore plus tant les uns que les autres.

Cas personnels

Pour notre part, nous avons employé le dicoumarol en clinique chez 10 malades. Au début, dans l'ignorance où nous étions des travaux étrangers, nous avons souvent donné des doses trop faibles, constamment dominés par le souci d'être prudents.

Nos premières malades ont eu des dosages de prothrombine par la méthode de Meunier. Nous avons dit plus haut les raisons pour lesquelles nous avons dû abandonner cette technique. Nous ne tiendrons pas compte dans ces observations de taux de prothrombine risquant d'être inexacts, et nous ne rapporterons que les dosages qui furent faits par une méthode sur la valeur de laquelle tout le monde est d'accord : la méthode de Quick.

OBSERVATION N° 1.

Mme Si... subit le 15 octobre une hystérectomie.

Elle présente une phlébite gauche pour laquelle elle est immobilisée le 31 octobre 1943. Nous avons donné à cette malade du dicoumarol dès que nous avons pu et la première prise de 200 milligrammes n'a été faite que le 26 novembre.

4 jours après, le pouls est redevenu normal, l'œdème a commencé à disparaître, une 2^e prise de 250 milligrammes a eu lieu le 1^{er} décembre.

La guérison totale a eu lieu 10 jours après.

Conclusion : observation peu intéressante, étant donné que le dicoumarol a été donné à un stade avancé de l'évolution.

OBSERVATION N° 2.

Mme Lef...

Cette malade a reçu du dicoumarol également à un stade avancé de la thrombose, et les résultats ont été aussi peu convaincants.

OBSERVATION N° 3.

Mme Sim... accouche le 8 mars 1944 d'un enfant mort.

Le 15 mars, on constate une accélération du pouls.

Le 17 mars, elle se plaint de douleurs dans le mollet gauche et les jours suivants apparaît un œdème d'abord malléolaire et qui envahit progressivement la jambe et la cuisse.

Le 21 mars, elle reçoit 200 milligrammes de dicoumarol.

Le 22 mars, » 200 » »

Le 24 mars, » 200 » »

Le 25 mars, » 400 » »

La douleur a disparu dès le troisième jour du traitement, ce qui est un excellent résultat étant donné le temps de latence du produit.

Le pouls est retombé à la normale 4 jours après la dernière prise.

L'œdème ne paraît pas avoir été influencé par l'absorption du médicament et subsiste encore un mois après la fin du traitement.

Conclusion : excellents effets sur la douleur, nuls sur l'œdème.

OBSERVATION N° 4.

Mme Ca..., primipare de 37 ans, subit une opération césarienne pour bassin rétréci, le 1^{er} janvier.

Le 10, douleurs légères dans le membre inférieur gauche, sans signes locaux ni généraux ; d'allure rhumatismale ; on écarte le soupçon de phlébite.

Le 19, douleurs franches du mollet gauche qui est empâté : immobilisation.

Le 21, l'œdème est important. On donne 150 milligrammes de dicoumarol, et le lendemain 50 (Fig. 9).

Le 24, la douleur a complètement disparu.

Le 26, 150 milligrammes de dicoumarine.

Le 28, le pouls est normal, la température également.

Le 30, l'œdème est toujours important, ayant diminué à la malléole et au mollet, mais remontant jusqu'à la région fessière.

Le taux de prothrombine de cette malade, mesuré par la méthode de Quick s'est maintenu du 23 au 30 entre 25 et 40 %. Pas d'hémorragies, sinon les premiers jours une légère augmentation de la quantité de sang émise par le vagin.

Le 9, 21 jours après le début de la phlébite, l'œdème, qui avait été très important, a disparu de tout le membre à l'exception d'une petite zone un peu indurée qui subsiste sur la face externe de la cuisse.

Conclusions : effets remarquables et rapides sur la douleur.

Chute assez rapide du pouls.

Action moyenne sur l'œdème.

Raccourcissement moyen de l'évolution de la maladie.

(Il est à remarquer chez cette malade que les doses relativement faibles nous ont permis d'avoir un taux de prothrombine assez bas.)

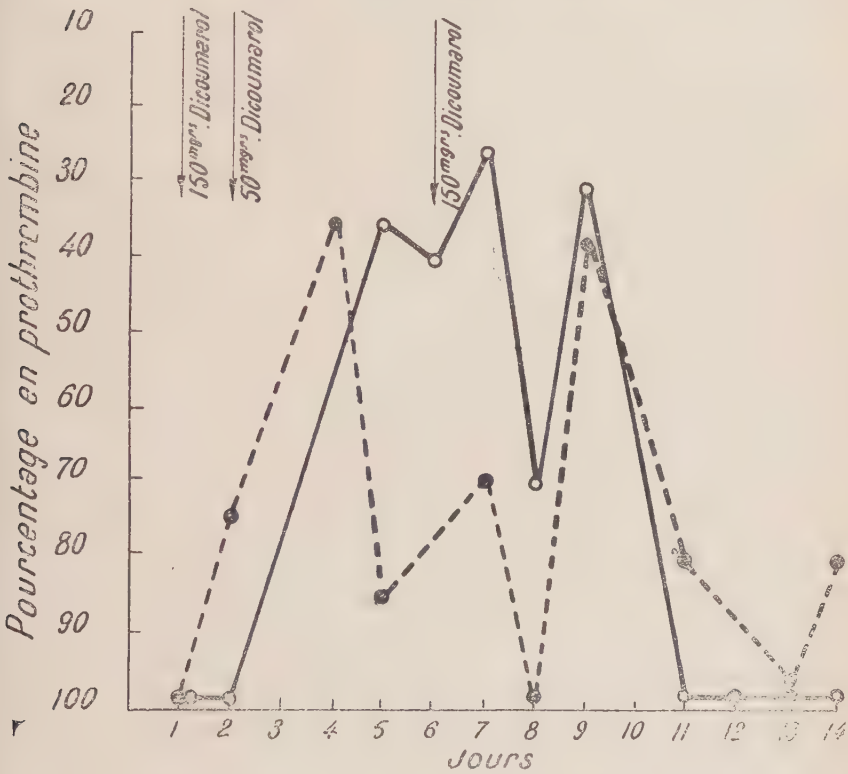


FIG. 9

OBSERVATION N° 4. — Mme Cha...

Phlébite après césarienne

Taux de prothrombine : — Temps de coagulation : - - -

OBSERVATION N° 5.

Mm Ro..., 30 ans, subit une opération césarienne pour placenta prævia le 27 novembre. Sur elle, nous essayons un traitement prophylactique prudent ; le lendemain de son opération, elle reçoit 200 milligrammes de dicoumarol. Les jours suivants, faible variation du taux de prothrombine qui ne s'abaisse pas au-dessous de 70 %.

Depuis son opération, cette femme a une température à 39° et

un pouls entre 120 et 130, et 6 jours après, le 4 décembre, elle présente un œdème du membre inférieur droit. Elle reçoit 300 milligrammes de dicoumarol.

Le 6, on redonne 300 milligrammes.

Le 7, le taux est à 25 %, chute éphémère (Fig. 10).

Le 9, nouvelle prise de 300 milligrammes, chute de prothrombine à 35 % pendant 2 jours.

Sur ces entrefaites, est apparue une masse abdominale importante et la malade possède le facies et les signes généraux d'une femme qui présente une suppuration.

Le 21, phlébite déclarée du membre inférieur gauche, on donne 400 milligrammes de dicoumarol : les variations de prothrombine consécutives sont presque nulles (Fig. 10 bis).

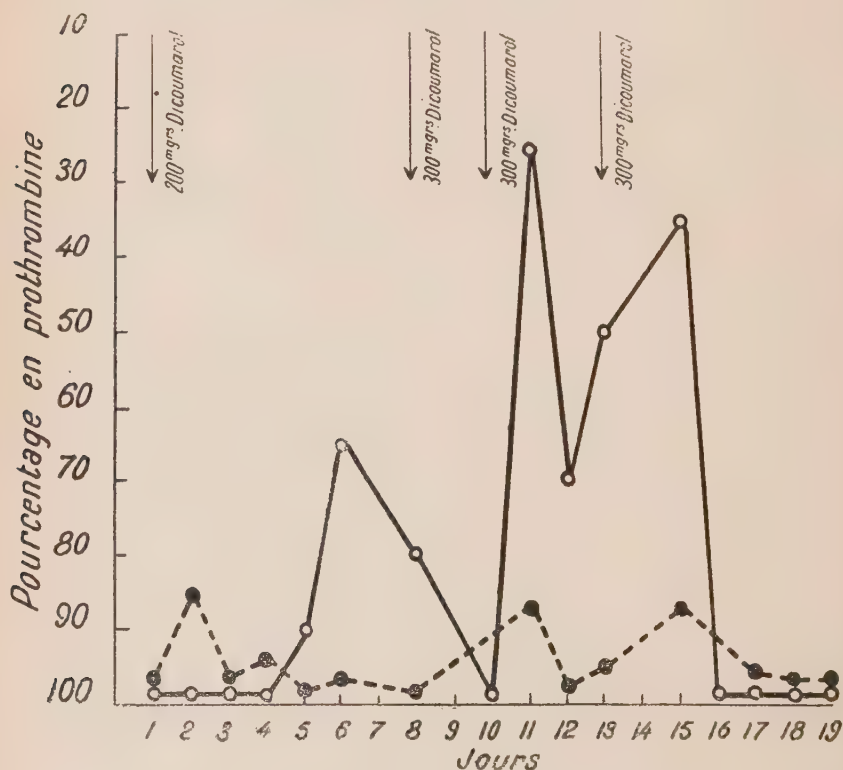


FIG. 10

OBSERVATION N° 5. — Mme Rob...

Phlébite à répétition après césarienne. Premier traitement

Taux de prothrombine : — Temps de coagulation :

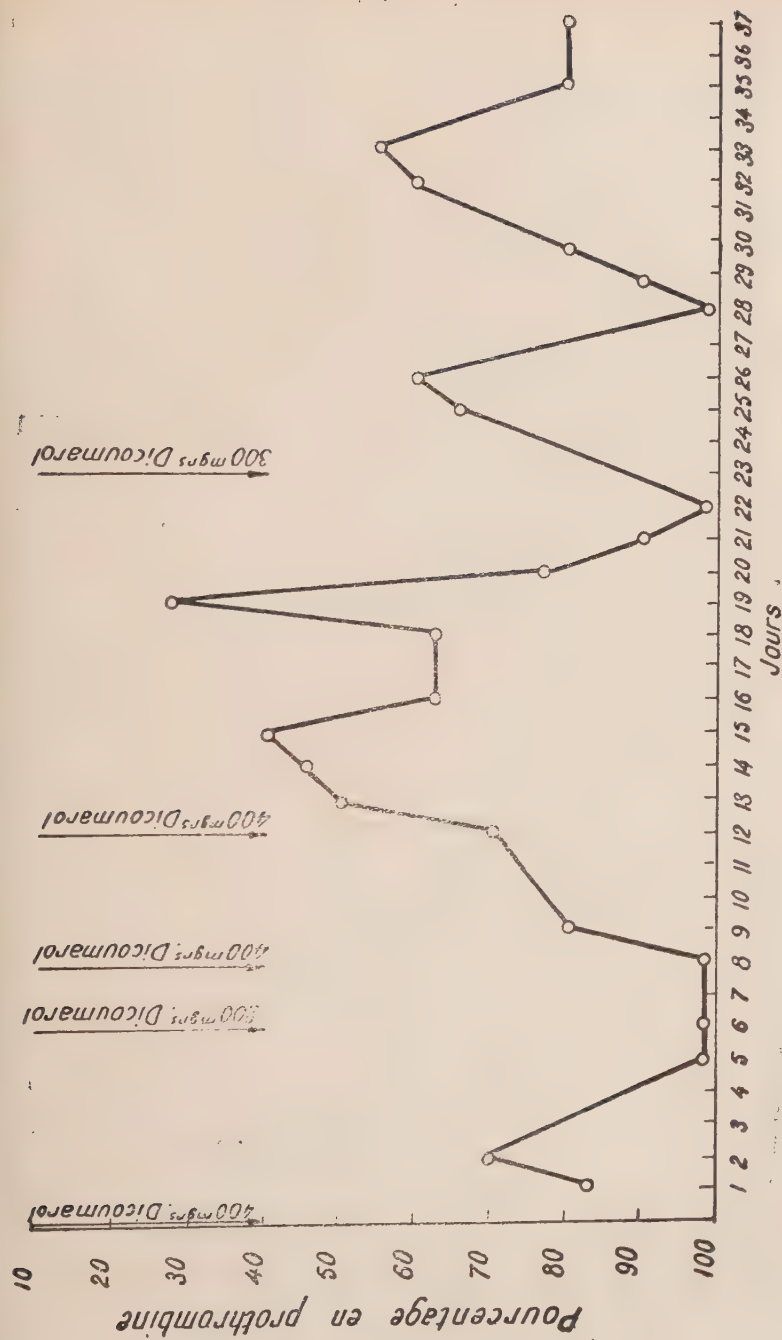


FIG. 10 bis

OBSERVATION N° 5. — Mme Rob...
Phlébite à répétition après césarienne. Deuxième traitement

Le 29, phlébite du membre supérieur gauche. On donne 200 milligrammes et de nouveau 400 milligrammes le 2 janvier. On obtient enfin une chute de prothrombine le 5 janvier qui se maintient pendant 5 jours de 60 à 30 %.

Cette malade a présenté de nombreux frissons entre le 28 décembre et le 8 janvier, mais l'hémoculture s'est révélée négative.

On donne 300 milligrammes de dicoumarol le 12 janvier, qui déterminent des variations faibles de prothrombine.

L'évolution a été très longue, il n'y a pas eu de séquelle importante.

Conclusion : la prophylaxie s'est trouvée en échec, fait peu surprenant en raison des faibles variations de prothrombine.

Malgré le traitement, la malade a présenté une phlébite triple avec récidue.

Elle a montré une résistance particulièrement grande au médicament et a reçu des doses répétées jusqu'à concurrence de 2 gr. 80, sans présenter de variations importantes de prothrombine. Les faibles variations observées ont toujours été éphémères.

Nous croyons qu'il faut ranger cette observation dans le domaine des phlébites à prédominance infectieuse où l'excitation veineuse fut si grande que toute thérapeutique dyscrasique était vouée d'avance à l'insuccès.

En comparant ce cas avec le suivant, on est frappé du comportement différent de ces deux malades devant le produit.

OBSERVATION N° 6.

Mme Deb..., primigeste de 37 ans, enceinte de 8 mois $\frac{1}{2}$, est envoyée par son médecin dans le service, pour phlébite du membre inférieur droit.

Le 23-12, l'examen d'entrée révèle un œdème important et douloureux. On donne 400 milligrammes de dicoumarol (Fig. 11).

Le 27, nouvelle prise de 300 milligrammes.

Le taux de prothrombine se maintient entre 30 et 50 % pendant 7 jours.

La douleur cesse le surlendemain de la première ingestion et l'œdème a complètement disparu 10 jours après.

Conclusions : évolution particulièrement heureuse.

Mais cette histoire a malheureusement un deuxième épisode.

L'accouchement a eu lieu normalement le 16 janvier.

Le surlendemain, la femme se plaint de douleurs dans le mollet gauche. Etant donné les antécédents, nous lui donnons du dicoumarol aux mêmes doses que la première fois, 400 milligrammes le premier jour, 300 milligrammes 2 jours après (Fig. 12).

Le lendemain de la deuxième prise, le taux de prothrombine est à 25 %, la malade n'a plus mal à la jambe.

2 jours après, apparition d'hémorragies vaginales importantes et le taux de prothrombine est à 5 %.

Le taux se maintiendra entre 3 et 8 % et les hémorragies continueront pendant 7 jours malgré des doses importantes de vitamine K *per os* et en injections.

La malade quitte le service sur sa demande et malgré nos conseils le 31 janvier.

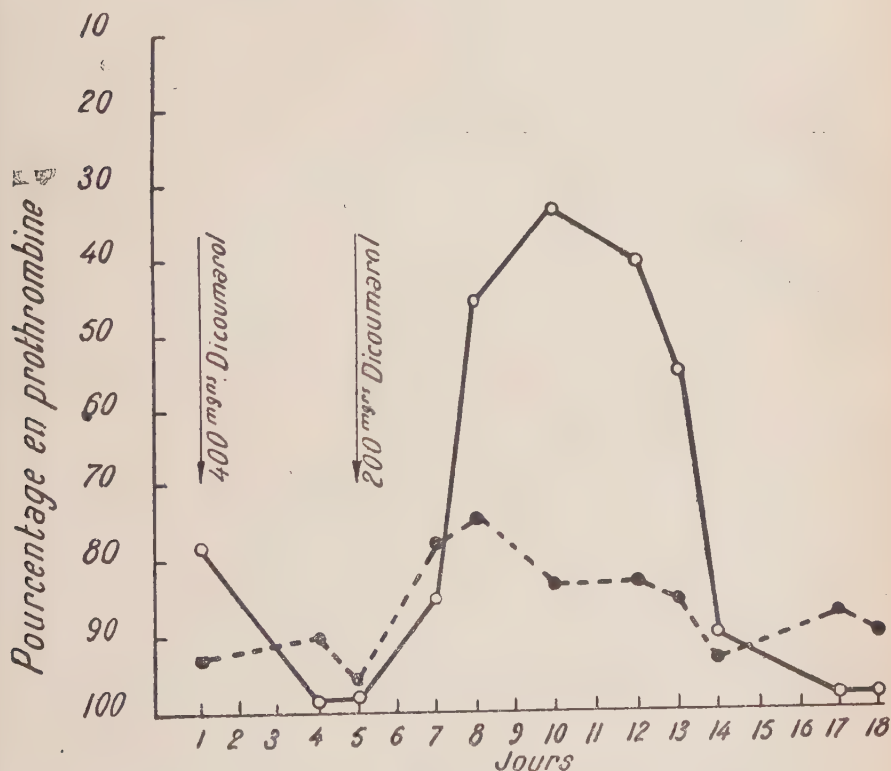


FIG. II

OBSERVATION N° 6. — Mme Deb...

Phlébite de la grossesse. Guérison en 10 jours

Taux de prothrombine : — Temps de coagulation : - - - -

Cette histoire est très instructive. La première partie représente une observation de phlébite pendant la grossesse. Certains auteurs ont essayé d'expliquer la pathogénie

de ces phlébites par l'existence d'une infection atténuée, souvent colibacillaire. Notre malade avait des colibacilles. Mais la majorité des auteurs admet par contre que ces thromboses sont dues essentiellement à un trouble de la crase sanguine.

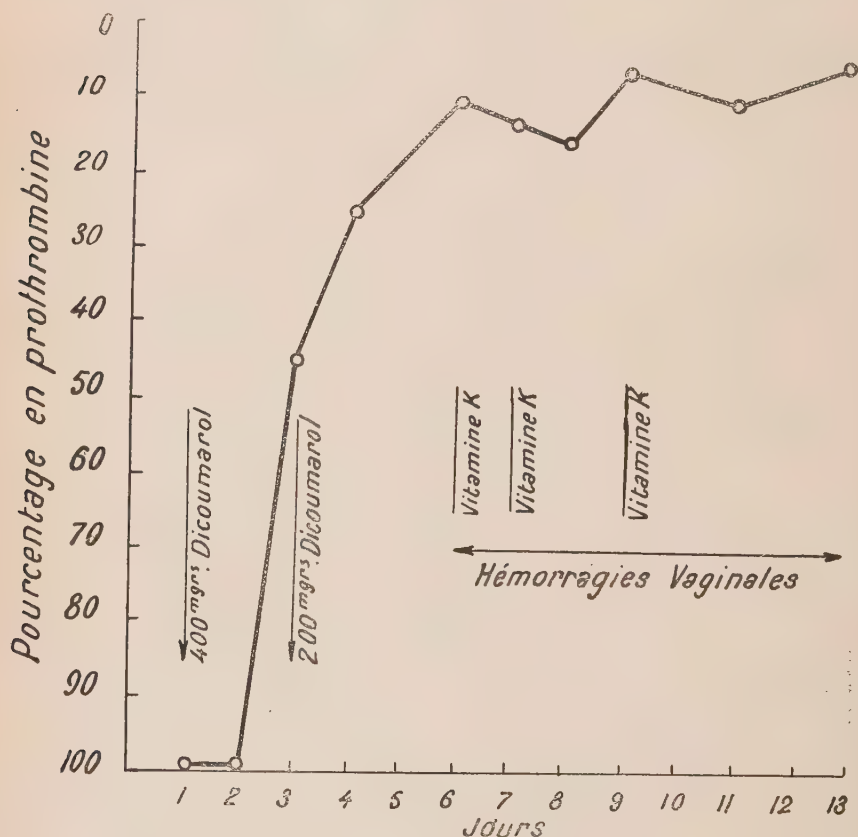


FIG. 12

OBSERVATION N° 6 bis. — Mme Deb...
Menace de phlébite post-partum. Hémorragies après une dose totale de 600 milligrammes

Quant à nous, dans le cas présent, nous nous rallions entièrement à ce second point de vue et nous en trouvons une preuve supplémentaire dans l'action merveilleusement efficace du dicoumarol sur l'évolution de cette phlébite.

Si la première partie de cette observation montre l'efficacité du produit, la deuxième met en garde contre le danger.

Les doses données ont été les mêmes, les conditions seules différaient. Cependant, la première fois, le taux de prothrombine est resté dans la zone thérapeutique, alors que la deuxième fois, il est entré dans la zone dangereuse et nous avons eu des hémorragies assez sévères. Cela prouve l'existence chez une même malade de variations individuelles suivant les circonstances où elle se trouve.

OBSERVATION N° 7.

Mme Der..., secondipare de 31 ans, accouche normalement le 18-2.

Le 27-2, elle accuse une douleur de la jambe gauche et le 28, elle présente un œdème discret principalement localisé à la partie inférieure du membre.

Devant ces symptômes, on donne 400 milligrammes de dicoumarol (Fig. 13).

Le lendemain l'œdème a envahi tout le membre, la douleur s'est atténuée et le jour suivant elle a disparu. Pouls et température redeviennent aussi normaux.

Le 5 mars, le taux de prothrombine est de 55 %.

Le 8, on donne 200 milligrammes.

Le 13, » 200 milligrammes.

Le 20, » 200 milligrammes.

Le 28, » 200 milligrammes.

Pendant tout ce temps, la prothrombine oscille entre 80 et 40 %, une seule fois elle atteint 30 %.

L'œdème a presque complètement disparu le 20 mars, 3 semaines après le début.

Le lever est autorisé le 30 mars, séquelles légères.

Conclusions : effet remarquable et rapide sur la douleur ; évolution légèrement écourtée.

OBSERVATION N° 8.

Mme Ju..., primipare de 25 ans, accouche normalement le 20-2.

Le 28-2, elle se plaint de la jambe gauche et présente un œdème discret, on donne 400 milligrammes de dicoumarol (Fig. 14). 3 jours après, disparition de la douleur.

Le 7-3 on donne 200 milligrammes.

Le 12-3 on donne 200 milligrammes.

Le 20-3 on donne 300 milligrammes.

Pas de variations très importantes de prothrombine à l'exception d'une chute éphémère à 30 %.

Guérison en un mois.

Conclusions : action favorable sur la douleur ; durée peu écourtée.

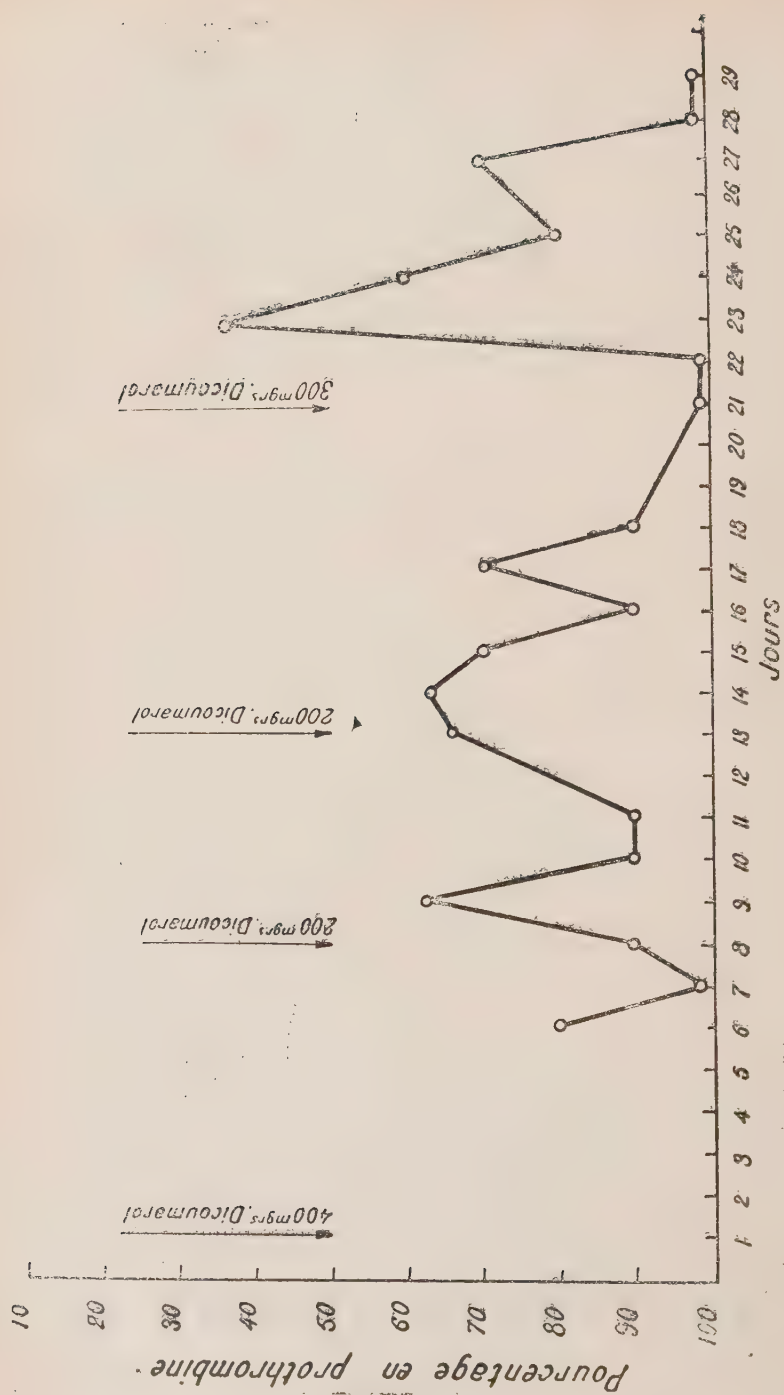


Fig. 13
OBSERVATION N° 7. — Mme Der...
Phlébite du post-partum. Taux de prothrombine

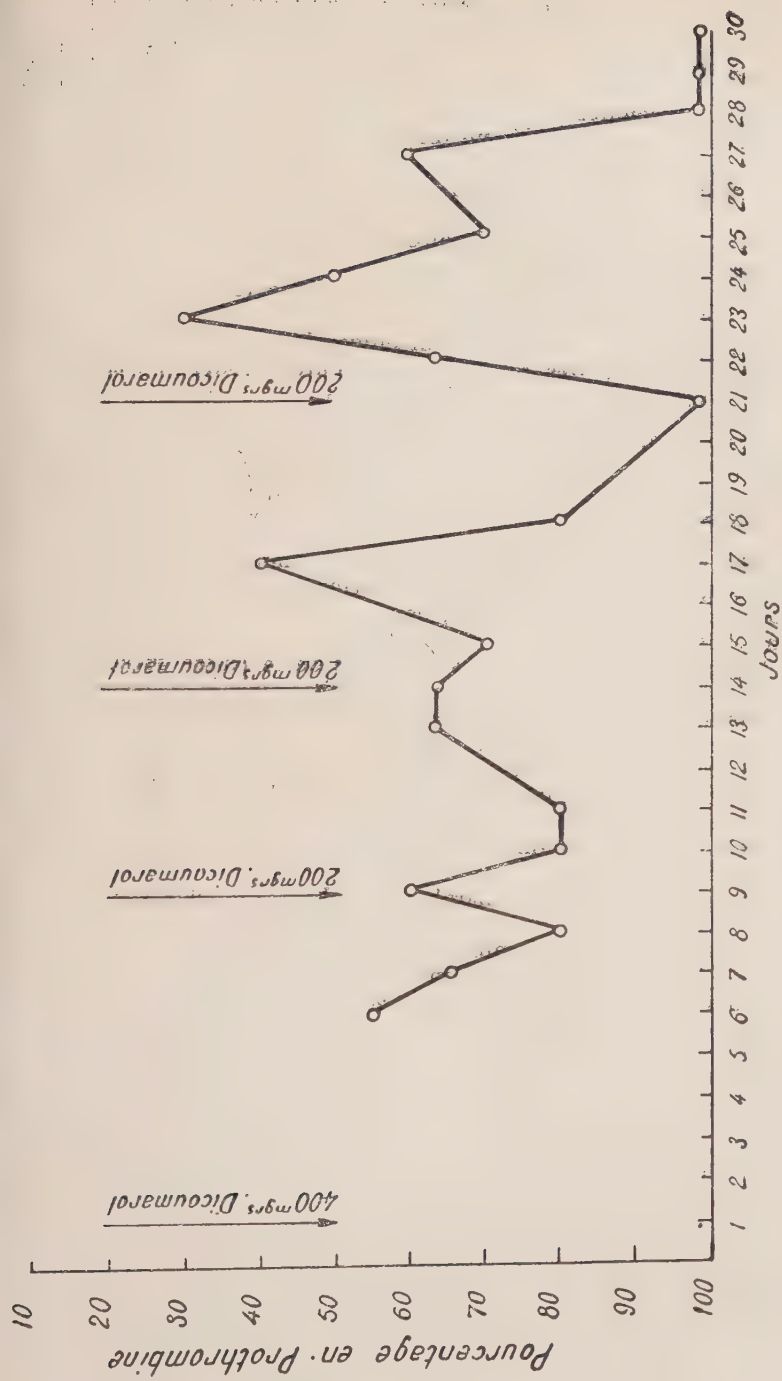


FIG. 14
OBSERVATION N° 8. — Mme Jul...
Phlébite du post-partum. Taux de prothrombine

OBSERVATION N° 9.

Mme Te..., secondipare de 33 ans, accouche normalement à terme le 2 mai. Elle présente d'emblée un œdème et une douleur du membre inférieur gauche le 12-5.

Cette malade est soumise à un traitement mixte héparine-dicoumarol.

Le 12-5, 300 milligrammes de dicoumarol *per os* et 2 fois 20.000 unités d'héparine à 6 heures d'intervalle.

Le 14-5, 200 milligrammes de dicoumarol et 2 fois 20.000 unités d'héparine à 6 heures d'intervalle.

Le 15 mai, 100 milligrammes de dicoumarol, la douleur a disparu.

L'œdème demeure très peu important durant toute la maladie, dont la guérison survient au bout de 18 jours.

Conclusion : disparition rapide de la douleur ; œdème discret ; évolution écourtée.

OBSERVATION N° 10.

Mme Herr..., primipare de 32 ans, accouche normalement le 27-5. Le lendemain, elle présente un clocher thermique à 39°. Le surlendemain, la température est normale et, pendant 8 jours, les suites de couches sont sans incident.

Le 4-6, apparaît une douleur à la racine de la cuisse gauche.

Le 5-6, léger œdème de l'aîne gauche, qui augmente le lendemain et gagne toute la cuisse le 7-6. Le poulx grimpe.

On entreprend un traitement mixte héparine-dicoumarol.

Le 7-6, 2 injections de 20.000 unités d'héparine à 6 heures d'intervalle. 300 mgr. de dicoumarol *per os*.

Le 8-6, 2 injections de 20.000 unités d'héparine à 6 heures d'intervalle. 200 mgr. de dicoumarol *per os*.

La douleur a diminué.

Le 9-6, 100 mgr. de dicoumarol *per os*. Le poulx est revenu à la normale.

Le 10-6, la douleur a complètement disparu.

Le 13-6, l'œdème disparaît à son tour.

On redonne, de peur d'une récurrence, 200 mgr. de dicoumarol.

Le 14-6, la malade est considérée comme étant guérie. Le membre est mobilisé.

Du 9-6 au 21-6, soit 7 jours après la guérison, le taux de prothrombine oscille entre 9 et 50 %. Il n'y a aucun accident.

Conclusion : effet remarquable du traitement sur la douleur, l'œdème et la durée de la plébite.

Guérison en 1 semaine sans séquelles.

Ces dix observations sont peu de choses, comparées aux importantes statistiques fournies par les auteurs anglo-saxons, et sont insuffisantes par leur nombre pour donner une idée exacte de la valeur du dicoumarol. Cependant, nous trouvons dans toutes une action certaine de ce produit sur la disparition de la douleur de la phlébite. La pénible sensation de stase et de gonflement est rapidement éliminée sitôt après son absorption et si l'œdème est plus réfractaire, il est souvent par contre moins important.

Signalons enfin que 2 de nos dix malades ont été traitées par un traitement mixte héparine-dicoumarol, qui s'est révélé particulièrement efficace.

Notre traitement aurait pu donner des résultats plus brillants en ce qui concerne la guérison de la thrombose, mais nous avons préféré agir avec prudence. Malgré cela nous avons eu un accident assez grave.

ACCIDENTS LIÉS A L'ABSORPTION DU DICOUMAROL ET MOYEN DE LES ÉVITER

Essentiellement constitués par des hémorragies, ces accidents sont relativement fréquents et on en trouve dans tout travail publié sur le dicoumarol. On en est actuellement à la période héroïque où on est obligé d'opérer par tâtonnements, et il est fatal qu'il y ait des accidents.

Une grande partie de ces hémorragies seront évitées le jour où on aura fixé les modalités d'absorption du médicament, et limité son emploi à des cas sélectionnés.

Cependant, il ne semble pas que l'on puisse faire disparaître complètement ce danger. Nous avons vu déjà qu'avec le dicoumarol nous possédons une substance remarquablement active sur la prothrombine du sang. Il y a d'une part des inégalités dans cette activité dues aux réactions individuelles du sujet qui font que la chute de prothrombine n'est pas toujours proportionnelle à la dose donnée, d'autre part, il n'y a pas toujours de corrélation entre cette chute et l'apparition des hémorragies. Dans leur travail, Allen, Barker et Waugh attirent l'attention sur ce fait et rapportent avoir vu des hémorragies survenir pour un taux de prothrombine à la limite de l'effet thérapeutique, alors que d'autres fois de très fortes chutes de prothrombine n'étaient pas suivies d'accidents.

Nous avons relaté au cours de notre exposé les cas d'hémorragies relevés dans les publications que nous avons consultées.

31 hémorragies, légères dans 17 cas, modérées dans 9, graves dans 5, sur 374 malades, nous apprend le travail de Allen, Barker et Waugh.

8 hémorragies sur 20 malades, pour des doses trop

élevées semble-t-il : 3 grammes, trouvons-nous dans celui de Wright et Prandoni.

Evans, sur 56 malades, a eu 14 % d'hémorragies et 4 morts dont 2 sont certainement liées au dicoumarol.

Nous avons cité là des publications contenant les accidents les plus sérieux. Il y en a d'autres qui, heureusement, ne rapportent que des accidents bénins, tels que ceux de Butsch et Steward où 136 malades furent traités avec succès sans autres complications que l'apparition de 3 hématomes de la plaie opératoire, un gros et deux petits.

Quelle arme possédons-nous pour maîtriser les hémorragies ?

La vitamine K a paru à tous les auteurs un antidote approprié et rationnel et tous ont commencé par l'employer. Certains s'aperçurent que la thérapeutique était décevante et il se créa entre les différents chercheurs des divergences d'opinions qui furent certainement préjudiciables à certains malades.

Actuellement, le problème paraît définitivement tranché, et la plupart des auteurs admettent que la vitamine K est inefficace.

Autant cette dernière substance est active pour combattre les hémorragies dues à une chute de prothrombine dans des circonstances pathologiques, autant elle est inutile dans l'empoisonnement par le dicoumarol.

Ces résultats ont été confirmés par de très nombreuses expériences cliniques auxquelles nous joignons modestement notre observation personnelle N° 6 déjà citée.

Nous avons cependant le moyen de lutter efficacement contre les hémorragies.

Signalons d'abord l'intéressant travail de Mac Ginty et de ses collaborateurs qui, rapidement, relevèrent la prothrombinémie de leurs sujets déficients par des injections intra-veineuses de prothrombine de bœuf purifiée.

Ce procédé n'est pas encore entré dans la pratique courante et nous ne pouvons lutter contre l'hypoprothrombinémie et les dangers qu'elle entraîne, qu'en faisant appel aux transfusions sanguines faites avec du sang frais, riche en prothrombine.

Les transfusions sanguines ont un effet assez transi-

toire et on ne doit pas hésiter à les répéter jusqu'à ce que l'organisme ait éliminé le dicoumarol.

Malgré cela, il arrive que l'évolution soit fatale, c'est pourquoi il faut avant tout être prudent, faire un bilan du malade avant le traitement, apprécier l'état de son foie et de ses reins, donner des doses modérées pour tâter la susceptibilité individuelle du sujet en se souvenant que de petites doses répétées sont souvent plus toxiques. On ne doit surtout pas entreprendre un traitement par le dicoumarol sans faire de dosages de prothrombine. Ces dosages devront être quotidiens et l'on ne doit pas donner de nouvelles doses de dicoumarol si l'on n'y est pas autorisé par les chiffres obtenus.

Dans ces conditions, on est surpris de constater que certains laboratoires ont commercialisé le dicoumarol et l'ont mis entre les mains de tous les praticiens, sans en signaler le danger, puisqu'il ne figure même pas au tableau des toxiques.

En conclusion de ce chapitre, il faut prendre toutes les précautions pour éviter l'apparition des hémorragies et si quand même elles se produisent, on doit faire immédiatement bénéficier la malade du seul antidote efficace que nous possédions actuellement : les transfusions.

ANTI-COAGULANTS ET THROMBOSES

Nous avons analysé les effets du dicoumarol dans les thromboses expérimentales et cliniques, ses avantages, ses inconvénients et ses dangers.

Nous n'avons actuellement que deux produits qui agissent vraiment sur la crase sanguine et qui soient à ce titre efficaces dans le traitement contre les phlébites : l'héparine et la dicoumarine.

L'héparine présente un grand avantage sur le dicoumarol : sa rapidité d'action. Une deuxième qualité du produit réside dans sa vitesse d'élimination, en ce sens que le danger d'hémorragies et les hémorragies elles-mêmes, quand elles se produisent, sont éphémères.

Mais cette seconde qualité est aussi un défaut ; l'héparine ne peut être donnée que par la voie veineuse, d'où la répétition des injections qui sont une gêne tant pour le malade que pour le médecin.

Un autre inconvénient résulte du prix de revient exorbitant de cette substance qui, étant donné les quantités nécessaires, rend le traitement inaccessible à la plupart des malades.

Le dicoumarol ne présente pas ces inconvénients. Son prix de revient est peu élevé, son administration orale ou intra-veineuse facile, son action prolongée.

Le grand désavantage du produit réside dans le temps de latence :

- temps de latence après la première dose, qui fait perdre au malade le bénéfice des 48 premières heures, d'autant plus précieuses que les résultats thérapeutiques sont en raison directe de la précocité du traitement.

- Temps de latence également dans le courant du traitement. Nous avons vu que pour que ce dernier ait son maximum d'efficacité, il était nécessaire de maintenir le taux de prothrombine d'une façon constante au-dessous de 50 %. Lorsque le dosage quotidien indique une augmentation de la prothrombinémie, on est amené à redonner une nouvelle dose de dicoumarol, laquelle n'agit également que 24 ou 48 heures après ; il existe là encore une phase au cours de laquelle est nulle toute action thérapeutique sur la thrombose qui continue son évolution.

Nous avons pensé pallier à cet inconvénient en employant chez nos dernières malades un traitement mixte dicoumarol-héparine. Le traitement de base reste le dicoumarol, mais nous injectons de l'héparine pendant toute la durée nécessaire pour que le produit atteigne son maximum d'action soit au début, soit en cours de traitement, guidés en cela par les dosages quotidiens de prothrombine.

Par l'association de ces deux produits, on annule leurs défauts réciproques. Certes, le traitement est plus onéreux, mais infiniment moins qu'un traitement d'héparine seule, étant donné la différence des doses employées dans chacun de ces deux cas.

Avec ces deux substances anti-coagulantes employées séparément ou simultanément, ce qui est mieux encore, nous possédons un moyen vraiment efficace pour lutter contre les thromboses. N'oublions pas cependant que cette arme thérapeutique est à double tranchant et qu'elle risque, du fait de cette efficacité, de provoquer des accidents.

C'est pourquoi nous pensons qu'il faut rejeter le traitement prophylactique systématique, car il se propose de maintenir d'une façon précoce chez une opérée ou une accouchée une hypoprothrombinémie constante et d'employer pour ce faire des doses importantes qui peuvent déterminer des accidents, et cela dans l'ignorance d'une éventualité de thrombose. Etant donné sa rareté relative, sommes-nous autorisés à courir ce risque et le remède n'est-il pas pire que le mal ?

Dans l'attente d'un test qui sélectionne les sujets enclins à faire une phlébite, nous réservons le traitement aux seuls malades suspects ou atteints de thrombose.

Les résultats déjà obtenus dans ce sens par l'emploi de la thérapeutique anti-coagulante, permettent d'en attendre dans un proche avenir, des guérisons plus fréquentes et plus rapides de malades qui, jusqu'à ces dernières années, avaient pour seul traitement une longue et pénible immobilisation.

CONCLUSIONS

1° Le dicoumarol a une action certaine sur le taux de prothrombine du sang et son absorption entraîne une chute de ce taux.

2° La chute de prothrombine se produit après une phase de latence de 24 à 72 heures.

3° Elle n'est pas toujours proportionnelle aux doses données en raison des variations individuelles (élimination intestinale et réceptivité particulière).

4° Des petites doses fractionnées sont plus efficaces qu'une dose forte et unique de même importance.

5° Dans les phlébites, le traitement par le dicoumarol est rationnel, mais n'est efficace que pour un taux de prothrombine inférieur à 50 % de la normale.

6° Il est difficile d'abaisser et de maintenir le taux au-dessous de cette limite, étant donné la non-concordance fréquente entre l'importance de la dose donnée et la réponse de l'organisme, sans risquer de provoquer des hémorragies.

7° A cause de ce danger, la substance ne doit être employée que dans le cas où le malade est soumis à une surveillance sévère et à des dosages quotidiens de prothrombine.

8° Les hémorragies ne peuvent être arrêtées que par des transfusions. La vitamine K n'a aucune action efficace.

9° Pour ces raisons, nous rejetons une thérapeutique prophylactique systématique chez toutes les accouchées et

opérées, en attendant un test pour dépister une tendance à la thrombose.

10° La valeur curative du produit vis-à-vis d'une thrombose déjà constituée est difficile à juger. On observe quelquefois des guérisons spectaculaires. Dans la majorité des cas, on peut espérer une disparition très rapide des signes généraux et de la douleur et un léger raccourcissement de l'évolution. C'est là un résultat déjà très intéressant pour le malade, qui doit inciter à l'emploi systématique mais prudent du dicoumarol au cours d'une thrombose.

Vu : *Le Doyen*,
A. BAUDOUIN.

Vu : *Le Président*,
L. PORTES.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN, BARKER et WAUGH. — A preparation from spoiled sweet clover 3 3' méthylène bis 4 hydroxy-coumarin which prolong coagulation and prothrombin time of the blood.
A clinical study. — J.A.M.A. 1942 120, 1009-1014.
- ALMQUIST. — Anti-hemor. Vitamin.
Poultry Soc. 16, 166-167, mai 1937.
- ANDRUS, LORD and MOORE. — Effect of hepatectomy on plasma prothrombin and utilisation of Vit. K.
- AUBERTIN. — Notes sur la coagulation du sang dans les tubes de verre Pyrex et de verre Iéna.
Le Sang, 439, 5 mars 1938.
- BARKER, ALLEN et WAUGH. — La dicoumarine a-t-elle la valeur d'un agent prophylactique des embolies et des thrombo-phlébites opératoires ? Prod. staff. meet. Mayoclin. 48, 102 ; 1943.
- BARONOFFSKY et QUICK. — Proc. soc. exp. biol. 1943, 53, 173.
- BEST, COWAN et MAC LEAN. — Heparin and formation of thrombi.
J. of physiol. 1938, 42, 20-31.
- BERTRAND, GAYET, HALLION et QUIVY. — Vulnérabilité spéciale du système porte vis-à-vis de certaines substances thromboplastiques.
Acad. des Sciences, 1943, 126, p. 316.
- BORGSTRÖM (S.). — L'index de prothrombine après les opérations.
Act. Scand. chir., 89, 30, 1943.
- BINGHAM, MEYER et POHLE. — Etude des dérivés de la coumarine. Effets sur le temps de prothrombine et de coagulation du chien et de l'homme.
An. Journ. of méd., 202, 563, 1941.
- BOLLMANN et PRESTON. — The effects of experimental administration of dicoumarin.
J.A.M.A., 120, 1021-1025, 1942.
- BRAMBELL et LOKER. — Le dicoumarol dans le traumatisme et la gangrène.
Arch. of Surg., 48, janv. 1944.

- BRINKHOUS. — Plasma Prothrombin.
Méd., 19, 329, sept. 1940.
- BUTSCH et STEXARD. — Clinical experiences with dicoumarin.
J.A.M.A., 1942, 120, 1025-1026.
- CACHERA. — Syndrome hémorragique. Essai de classification.
Paris Médical, 21, 297, 1941.
- CAHAN (A.). — Hémorragie and purpura caused by dicoumarin. Report of a case.
New England j. of med., 1943, 228, 820-822.
- CAMPBELL and LINK. — J. biol. chir., 1944, 138, 21.
- CAMPBELL, SMITH, OVERMANN and LINK. — Studies on the hemorrhagic Sweet clover disease,
J. agr. res.
- CHARGAFF and OLSON. — J. biol. chem., 1938, 125, 761.
- DALE and JAKES. — Canada Med. Ass. J., 1942, t. 46, 546.
- DAM and GLAVIND. — Vit. K in human pathology.
Lancet, mars 1938, 720.
- DAVIS et PORTES. — 43 cas de phlébite post-partum traitées par le dicoumarol.
Brit. Med. J., 27 mai 1944, p. 718.
- DYCKERHOFF et WICK. — Sur la thromboprophylaxie par la diminution de l'aptitude du sang à la coagulation dans les vaisseaux.
Ges. exp. med., 112, 8-7-43, in Chm. Zent. II, 1943, 24 Mävenh, p. 1889.
- ENGEL. — Deficiency of Vit. K as cause of hemorr. diathesis in sprue.
Med. velt. 13, 120, janv. 1939.
- EVANS. — Traitement des thromboses par le dicoumarol.
New England J. of med., 230, 125-126, 1944.
- FERGUSON (J.-H.). — Heparin and plasma albumine in relation to thromboplastic action of trypsin cephalin and brains extracts.
Proc. Soc. exp. biol. and Med., 42, 33, oct. 1939.
- FERGUSON and GLASZKO. — Am. J. physiol, 1941, 134, 47.
- FIECHTER. — Eine micromethode zur Bestimmung des Prothrombinzeit.
Schweiz Med. Woch., 12, 259, 1940.
- GEISENDORY. — Cinquante cas de phlébite traitées par infiltration du sympathique lombaire.
(Presse Médicale, 20 août 1941).
- GRÜNING (W.). — Zur Frage der chemischen natur der antithrombin.
Arch. Physiol., t. 247, N° 2/3, p. 292-309.

- GYORFFY (I.). — Experimentelle studien die Pâthogenese der pûer-peralen Trombose.
Arch. gynâk., 1942, 174, 214, 221.
- GRISLAIN (J.). — Les septicémies puerpérales à germes anaérobies non telluriques. Mécanisme de l'infection sanguine.
Thèse, Paris, 1943.
- HOWEL (W.-H.). — Progrès récents dans les problèmes de la coagulation applicables en médecine.
J.A.M.A., 117, N° 13, p. 1059, 27 septembre 1941.
— The conditions of the blood in hemophilia thrombosis and purpura.
Arch. Inter. Med., 13, 76, 1914.
— The purification of heparin and its presence in blood.
Am. Journ. Phys., 71, 553, 1929.
- HUEBNER and LINK. — J. Biol. chem. 1941, 1138, 529.
- JAQUES. — Bio. chem. Z., 1943, 37, 189.
- JAQUES and WATERS. — Am. J. Physiol., 1943, 139, 265.
- JANSEN, KNUD et JENSEN. — De la spécificité de l'action hémorragique du 3 3' méthylène bis 4 hydroxycoumarine.
Hoppe Seylen Z, 277, 1942, 66-67.
- JORPES (J.-E.). — Vitamin K and formation of prothrombine.
Nord Med., 6, 933(mai 1940.
— Uber die Möglichkeiten einer erfolgreichen Therapie mit Heparin bel Thrombose and Embolie.
Acta obstetr. Scand. 1943, 23, 256-286.
- KATO (K.). — Microprothrombin test with capillary whole blood. A modification of Quick's quantitative method.
Am. J. clin. Path., 10, 147, fév. 1940.
- KAULLA von (K.-N.). — Zur Trage der postoperativen gerimmungs beschleunigungs.
Deutsche S. J. Clin. T. 256, p. 74-88.
— Uber Künstliche hypoprothrombinämie und ihren Therapeutischen anwendungsmöglich keiten.
Klin. Woch., 22, 205-208, 1943.
— Thrombose bekämpfung durch Eingriffe in das gerinnungssystem.
Münch. med. Woch., 1943, 90, 399, 402.
— Ueber hyperprothrombinämie.
Klin. Woch., 1943, 22, 646, 648.
- KAULLA von und OLIVIER. — Beitrag zur Thrombinabbaureaktion.
Deutsch Z. chir., 1942, 256, 422, 435.
- LANTUÉJOL et LE LORIER. — Soc. Gyn. et Obst., 1944.
- LAVERGNE (G.), LAVERGNE (B.) et POINDESSAULT. — Stabilité de la prothrombine dans le sang conservé.
Cr. Soc. Biol. 13-14, 445, juillet 1942.

- LEHMAN (J.). — Traitement et prophylaxie des thromboses par le méthylène bis oxycoumarine.
Lancet, 244, 611, 613, 1943.
- LERICHE. — Tr. chirurgical des suites éloignées des phlébites.
Bull. mén. Sc. chirurgie, Paris, juin 1927.
- LINK (K.-P.). — J. Biol. chem., 1943, 147, 463.
- MAC GINTY, SEEGER, PFEIFFER et LOEW. — Prothrombinémie chez le chien après administration de 3 3' méthylène bis-hydroxycoumarine.
Science, 96, 541, 1942.
- MEYER (O.) and HOWARD. — Proc. soc. exper. biol., 53, 245, 1943.
- MEUNIER (P.). — Sur la cinétique de la coagulation plasmatique, son étude par la photométrie.
Cr. Ac. Sciences, 211, 668, 1940.
- MEUNIER, HINGLAIS et BOVET. — Avitaminose K. et 2 méthyl 1,4 Naphthoquinone. Étude expérimentale chez le lapin.
Bull. Soc. de chimie Biol., T.XXII, 9-12, sept. déc. 1940.
- MEUNIER et MENTZER. — Bull. Soc. Chimie biol., 24, 371, 1942.
- MEUNIER et MENTZER. — Contribution au problème des antivitam. K.
Bull. soc. biol., 2 décembre 1943.
- NARAT (J.-K.). — Vitamine K et transfusion sanguine.
J.A.M.A., 116, N° 22, 1310, mars 1941.
- OLIVIER et MATTEI. — Action anticoagulante d'un dérivé de la coumarine. Application aux phlébites.
Presse Médicale, 17 février 1945.
- OVERMAN, STAHMAN, SULLIVAN, HUEBNER, CAMPBELL and LINK. — Studies of the hemorrhagic Sweet clover disease. The effect of M.B. H.C. on the prothrombin time of the plasma of various animals.
- POHLE and STEWARD. — A study of the Quick method for the quantitative determination of prothrombin with suggested modifications.
Am. J. Med. Sc., 1939, 198, 622.
- PORTES et VARANGOT. — Action de la 2 méthyl 1,4 naphthoquinone sur le taux de prothrombine dans le sang maternel et fœtal au cours de l'accouchement.
- QUICK (A.-J.). — The coagulation defect in sweet clover disease and in the hemorrhagic chick disease of dietary origine.
Am. J. Physiol, 118, 260, 1937. ..
- The prothrombin in preserved blood.
Am. J. Med. An., 110, 1658, N° 38.
- Determination of prothrombin.
Proc. Soc. exp. Med., 42, 1688, déc. 1939.
- Am. J. Physiol., 1940, 131, 455.

- Am. J. Physiol., 1943, 140, 212.
- The anticoagulants effective in vivo with special reference to heparin and dicoumarol.
Physiol. rev. 1944, 24, 297.
- RAPPOPORT, WING and GUEST. — Proc. Soc. exper. biol. Med., 1942, 50, 237.
- REUILLY (J.) et GRISLAIN. — Le mécanisme pathogénique des thrombo-phlébites infectieuses et leur reproduction expérimentale.
Soc. Méd. des Hôp., N° 13, p. 155.
- RICHARDS. — Influence de la fièvre sur l'action du 3 3' M.B.H.C.
Sciences, 97, 313, 1943.
- RODERICK (L.-M.). — The pathology of sweet clover disease in cattle.
J. A. veter. med. am. 74, 314, 1929.
- Problem in coagulation of blood sweet clover disease of cattle.
Am. J. Phys., 96, 413, 1931.
- SCHOFIELD. — J. Am. Vet. Med. Am., 64, 553, 1924.
- SCHONHEYDER FRITZ et AXEL OBSEL. — Sur la teneur du sang en prothrombine pendant l'accouchement.
Act. Med. Scand. III, 280, 290, 1942.
- SCHNEIDER und KICKELYAIN. — Untersuchungen zur thrombose und Embolic prophylaxe mit heparin und parathrodym.
Dents. Z; chir. 257, 221, 1943.
- SEEGERS. — Proc. Soc. exper. biol. 1942, 51, 172. Science 1942, 96, 300.
- SHAPIRO. — Proc. Soc. exp. biol. med., 1943, 52, 12.
- SILBERBERG. — The causes and mechanism of thrombosis.
Physiol. rev., 1938, 18, 197.
- SMITH ZIFFREN, OWEN and OFFMAN. — Clinic and Exper. studies of vit. K.
J. A. M. A., 380, July, 1939.
- SOULIER (J.-P.). — La protrombine et la vitamine K chez l'enfant.
Thèse, Paris, 1944.
- Nouvelle microméthode de dosage de la prothrombine du sang.
Soc. Biol., 11 mars 1944.
- STAHPMAN, HUEBNER and LINK. — J. Biol. Chem., 1941, 138, 513.
- TAKATS. — S. Gyn. and Obst., 77, 31, 1943.
- TOCANTINS. — Experimental hypoprothrombinemie with antiprothrombin serum.
Proc. of the Soc. Exper. Biol. and Med., 43, 729, 1940.
- VAQUEZ. — La phlébite des membres. Clinique médicale de la Charité, 1894.
- VARANGOT et VASSY. — Essai de prévention des thromboses veineuses expérimentales chez le lapin par le dicoumarol. *In press.*

- VINET et MEUNIER. — Substances hémorragiques et activité complémentaire.
- WARNER BRINKHOUS and SMITH. — A quantitative study of blood clotting prothrombin fluctuations under experimental conditions.
Am. J. Physiol., 114, 667, 1936.
- WIDAL. — Essai sur l'infection puerpérale, la P.A.D. et l'érysipèle.
Thèse, Paris 1889.
- WILSON. — Arch. int. med., 69, 647, 1942.
- WITTS. — Glasgow Med. J., 19, 57, 1942.
- WÖHLICH. — Thrombosebereitschaft, antithrombingehalt und Erweisspektrum des blutes.
Klin. Woch., 21, 208, 1942.
- WRIGHT and PRANDONI. — The dicoumarin. Its pharmacologic and therapeutic action in man.
J.A.M.A., 120, 1015, 1942.

